



ÉON BINET

collaboration avec

GETON, M. BURSTEIN

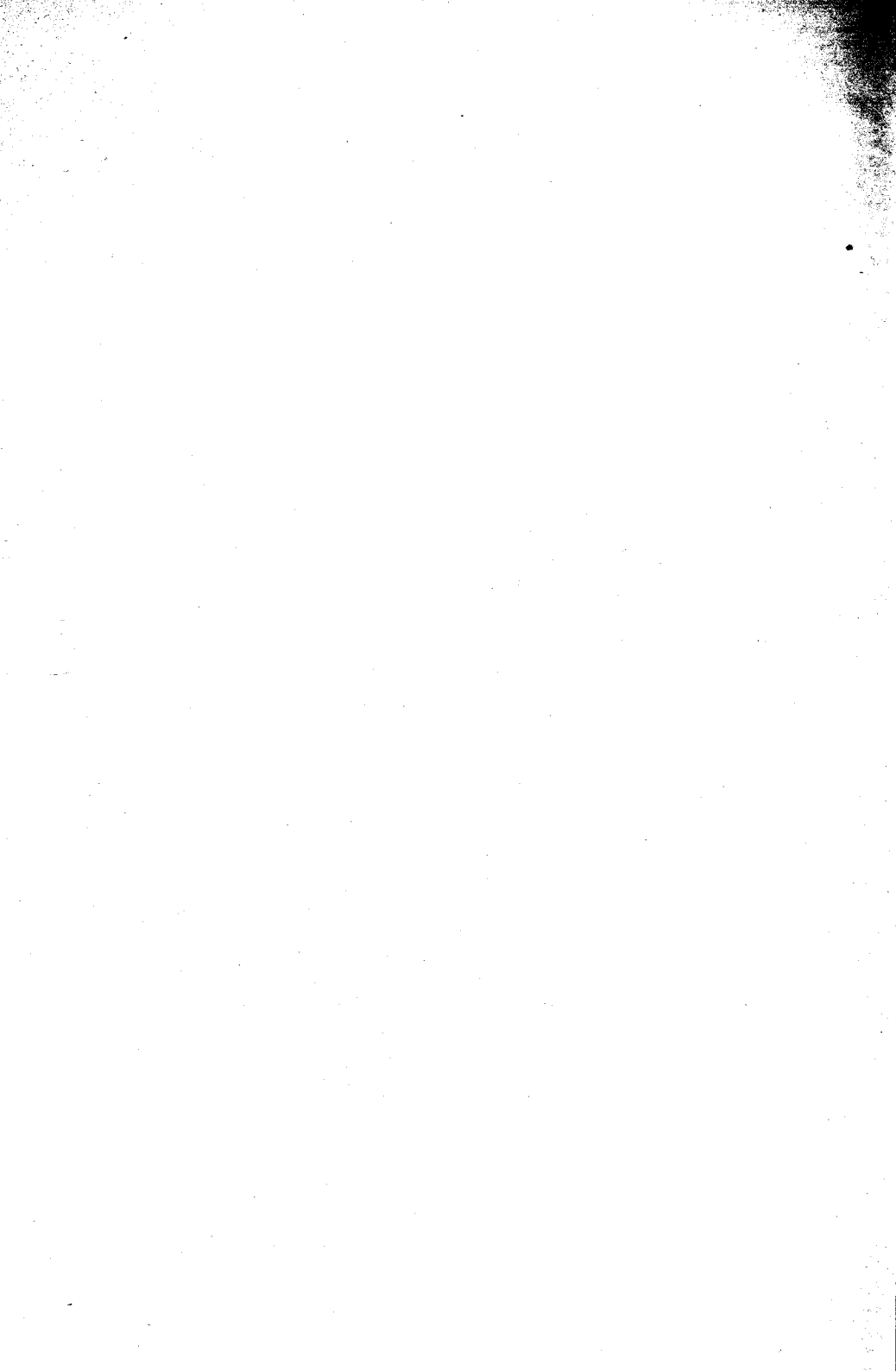
JLMES, M<sup>lle</sup> MARQUIS

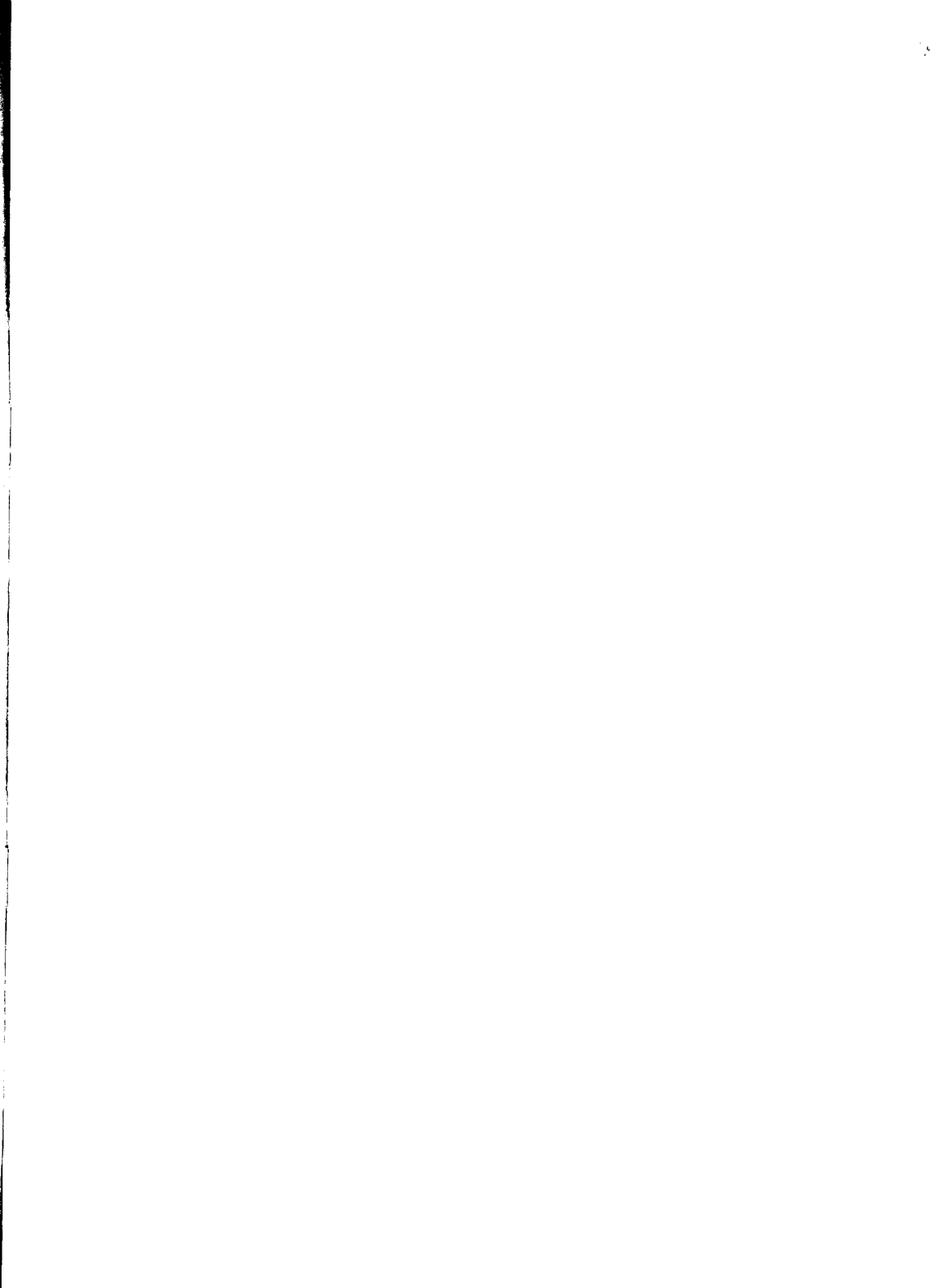
LA PHYSIOLOGIE  
DU POUMON  
ISOLÉ



Mise  
B.  
69  
1









# LA PHYSIOLOGIE DU POUMON ISOLÉ

DU MÊME AUTEUR

- Le Guide du Médecin aux tranchées.** 1916 (Doin, éd.).
- Traité de physiologie normale et pathologique** Direction avec le Prof. H. ROGER,  
11 volumes Masson, éd. .
- Physiologie normale et pathologique du nourrisson** avec E. LESSÉ, 1921 (Masson, éd. .
- Examen fonctionnel du poumon** (avec Ch. ACHARD), 1922 (Masson, éd. .
- Questions physiologiques d'actualité**, 1927 (Masson, éd. .
- La rate, organe réservoir**, 1930 (Masson, éd.).
- Six conférences de physiologie**, 1933 (Masson, éd. .
- Leçons de physiologie médico-chirurgicale**, 1<sup>re</sup> série, 1935 ; 2<sup>e</sup> série, 1937 (Masson, éd.).
- Recherches sur le tremblement**, 1918 (Vigot, éd. .
- La Vie de la Mante Religieuse**, 1931 (Vigot, éd.).
- En marge des Congrès** (Notes de physiologie), 1939 (Vigot, éd. .
- Traitement de l'asphyxie**, 1933 (Baillière, éd. .
- Le Glutathion** (avec G. WELLEN), 1937 (Hermann, éd.).
- Scènes de la Vie animale**, 1933 ; **Nouvelles Scènes de la Vie animale**, 1934 ;  
**Autres Scènes de la Vie animale**, 1935 (Gallimard, éd. .
- Au bord de l'Etang**, 1939 (Maugard, éd., Rouen).

# LA PHYSIOLOGIE DU POUMON ISOLÉ

PAR

**LÉON BINET**

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

AVEC LA COLLABORATION DE

**DANIEL BARGETON — M. BURSTEIN**

**CHARLES JAULMES — MADELEINE MARQUIS**

AVEC 26 FIGURES

**G. DOIN ET C<sup>IE</sup>**  
ÉDITEURS  
8, PLACE DE COBLENZ, PARIS VI<sup>e</sup>  
1939

Tous droits de traduction, de reproduction et d'adaptation  
réservés pour tous pays.

---

Imprimé en France

# LA PHYSIOLOGIE DU POUMON ISOLÉ

## INTRODUCTION

L'étude comparative du sang à l'entrée et à la sortie d'un organe est une technique précieuse pour l'étude physiologique de cet organe.

Avec le Doyen Roger, l'un de nous a effectué chez le chien, de 1921 à 1929, de nombreuses explorations comparatives sur le sang veineux mêlé, pris dans le cœur droit et sur le sang artériel recueilli dans l'artère carotide ou fémorale. Une telle technique permettant l'étude du sang avant et après la traversée pulmonaire est pleine de précieux renseignements. L'étude systématique de l'indice réfractométrique du sérum ou du plasma, la détermination du résidu fixe du plasma, nous apprennent que les chiffres enregistrés après le passage du poumon sont plus faibles que ceux notés avant la traversée de cet organe. Des dosages s'imposent pour montrer les substances qui subissent une modification quantitative dans le sang qui traverse le poumon. Le dosage des lipides décèle une baisse du taux de ces derniers à la sortie du poumon; une telle diminution a amené H. Roger et l'un de nous à admettre l'existence d'une *lipopénie* et d'une *lipodérèse pulmonaires*. Le dosage des glucides démontre l'existence d'une légère modification en sens inverse; le glucose est un peu plus élevé après la sortie du poumon, et cette hyperglycémie

relative contraste avec un léger affaiblissement du taux du sucre protéidique (H. Roger, F. Rathery et L. Binet). Enfin des recherches entreprises avec M. Laudat nous ont montré un léger abaissement de l'azote total vrai dans le sérum après la traversée pulmonaire.

Le tableau ci-joint, portant sur l'examen physique et chimique du sérum avant et après la traversée pulmonaire, résume les résultats des dosages effectués avec M. Laudat au cours d'une de nos expériences.

	Indice réfractométrique	Azote total vrai	Graisses	Glucose
Sérum du Sang veineux mêlé.	1,34870	10,94	6,80	1,38
Sérum du Sang artériel.....	1,34831	10,75	6,07	1,60

Nous voudrions dans ce travail aborder le « poumon isolé » de l'organisme, régulièrement perfusé avec du sang citraté, rythmiquement ventilé et montrer les bénéfices qu'on peut tirer d'une telle méthode dans le domaine de la physiologie normale et de la médecine expérimentale.

## TECHNIQUE DU POUMON ISOLÉ

Pour réaliser l'expérience du poumon isolé, nous nous sommes servis de l'appareil de Charles Mayer appliqué par l'un de nous avec l'auteur à la pratique des perfusions sanguines. Cet appareil est dérivé de la seringue Louis Jubé avec, comme modification principale, l'introduction d'un mouvement de rotation. Cette modification a permis d'adapter l'appareil sur un moteur électrique, d'où la possibilité d'assurer un fonctionnement continu pendant un temps très prolongé et de réaliser

préparation : vase collecteur, — aspiration du sang et projection du sang grâce au perfuseur électrique, — poumon, — vase collecteur, qui sont les divers stades du cycle circulatoire.

La ventilation est assurée de diverses façons :

*Ou bien*, le poumon est maintenu en place dans le thorax recouvert d'un linge humide et réchauffé par un radiateur : une canule introduite dans la trachée est en connexion avec un appareil à respiration artificielle; des procédés divers permet-

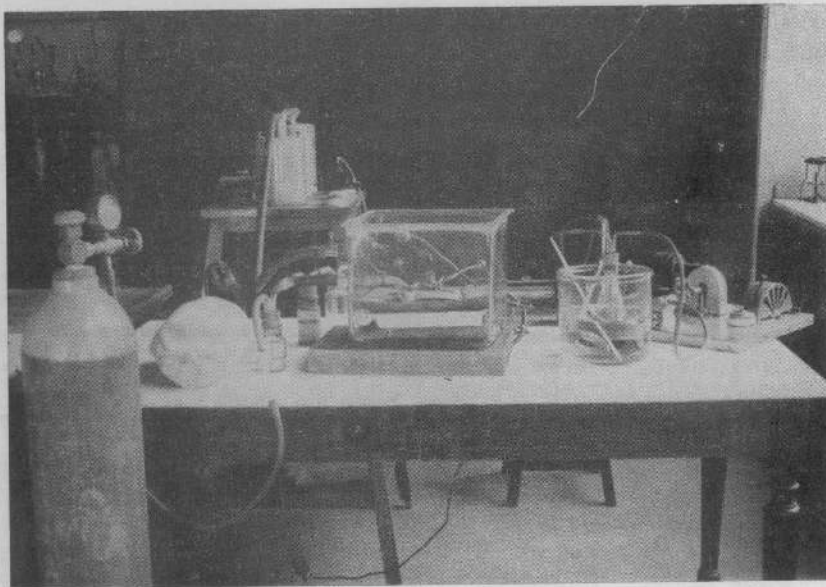


Fig. 1. — Photographie d'une préparation du poumon isolé, perfusé et ventilé.

ainsi une sorte de cœur artificiel envoyant rythmiquement, avec une fréquence réglable, une quantité toujours égale de sang.

Le chien endormi au chloralose est saigné et le sang est recueilli sur du citrate de sodium. On introduit dans l'artère pulmonaire une canule de verre qui reçoit le sang de l'appareil perfuseur. D'autre part, une canule obturant l'orifice auriculo-ventriculaire gauche et solidement fixée, collecte le sang des veines pulmonaires.

Le vase renfermant le sang est plongé dans un thermostat à 39° (température normale du chien) et le sang est recouvert d'une petite quantité d'huile de vaseline.

Ainsi est assurée la circulation sanguine dans la

tent d'assurer cette respiration avec de l'air ordinaire, de l'oxygène pur ou de l'azote pur et aussi de recueillir l'air expiré en vue d'en étudier la composition quant à sa teneur en O<sup>2</sup> et CO<sup>2</sup> et d'établir le rapport  $\frac{CO^2}{O^2}$ , c'est-à-dire le quotient respiratoire qui, comme on le sait, varie suivant la nature des substances brûlées.

*Ou bien*, une fois les canules servant à la circulation mises en place, on extrait le poumon de la cage thoracique et on le place dans une cuve en verre que l'on ferme ensuite hermétiquement. Le poumon repose, à plat, sur une plaque de liège (fig. 1). Dans les parois de la cuve sont percés les orifices nécessaires au passage des canules et

de la trachée. La respiration est réalisée à l'aide de l'appareil à respiration artificielle fonctionnant cette fois par aspiration et relié, non à la trachée, mais directement à la cuve. La dépression produite dans la cuve autour du poumon provoque son expansion (inspiration). L'expiration est réalisée par l'élasticité pulmonaire, la rentrée d'air dans la cuve se faisant par un tube de faible section que l'on peut ouvrir plus ou moins.

Ce dispositif, qui assure une respiration plus physiologique, permet, à l'aide de barboteurs, l'étude de l'air expiré et aussi celle de l'air dans lequel est plongé le poumon, et par conséquent celle des échanges à travers la paroi pleuro-pulmonaire.

\*

La technique que nous venons d'exposer va nous permettre d'abord de reproduire certains syndromes pathologiques (atélectasie, le bronchospasme, les hémorragies), et elle nous facilitera l'étude des réactions vasomotrices de cet organe; elle nous permettra d'aborder plus tard les questions suivantes, touchant à la physiologie du poumon: action physiologique du poumon sur les lipides, les glucides, les matières azotées (polypeptides, acides aminés, histamine, glutathion); action du poumon sur certaines substances toxiques, l'alcool en particulier, et enfin l'action du poumon sur les microbes.

## I. — REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DE DIVERS SYNDROMES PATHOLOGIQUES

### A. — L'ATELECTASIE PULMONAIRE

La technique que nous avons préconisée facilite la réalisation de divers syndromes pathologiques du poumon; nous voudrions montrer

ble de déclencher la production des zones d'atélectasie. Ainsi, une préparation est installée depuis quinze minutes; le poumon était normal au moment du début de l'expérience. Volontairement, la circulation d'air est quantitativement réduite :

Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 2 — Lobe supérieur droit d'un poumon de chien. Lésions d'atélectasie.  
Fig. 3. — Même lobe après hyperventilation de courte durée. Lésions en voie de régression.  
Fig. 4 — Lobe moyen gauche du poumon du même animal. Lésions d'atélectasie.  
Fig. 5 — Même lobe après hyperventilation. Les lésions ont disparu.

d'abord qu'elle peut servir utilement à l'étude de l'atélectasie pulmonaire.

Parce qu'il a justement le privilège de modifier, autant qu'il le veut, et la ventilation et la circulation dans cet organe, l'expérimentateur pourra réaliser l'affection que nous étudions.

Dans un grand nombre de préparations, une hypoventilation pulmonaire, à elle seule, est capa-

ble de déclencher la production des zones d'atélectasie. Ainsi, une préparation est installée depuis quinze minutes; le poumon était normal au moment du début de l'expérience. Volontairement, la circulation d'air est quantitativement réduite : quinze minutes après, on note dans le poumon droit (lobe supérieur) et dans le poumon gauche (lobe moyen) des lésions intenses; elles se présentent sous l'aspect de zones foncées, de coloration rouge brunâtre (couleur chair musculaire), en retrait par rapport au reste de l'organe et qui, enfin, ne sont le siège d'aucune expansion ou rétraction respiratoires (fig. 2 et 4).

Une lésion — d'aspect aussi grave — peut cependant être facilement guérie.

Exagérons l'amplitude de la respiration artificielle : le poumon subit une expansion rythmique

coloration rosée; à ce moment, il a perdu tout aspect rétracté, il est mobile, se distend et revient sur lui-même normalement.

Rétablissons maintenant une respiration artifi



Fig. 6. — Radiographie de poumons de chien; le lobe supérieur est rétracté et présente une lésion d'atélectasie; les lobes moyen et inférieur sont insufflés. Noter la tache d'atélectasie et l'arrêt des bronches sur le lobe supérieur.

plus grande. Peu à peu, par à-coups, par saccades, les zones d'atélectasie cèdent, lâchent; la coloration rouge foncée s'atténue de proche en proche, en commençant par les parties les plus voisines des régions saines, à ce point que trois minutes à cinq minutes plus tard, le poumon reprend une

cielle moins active; le poumon reste guéri, dans son aspect, dans son relief, dans son fonctionnement (fig. 3 et 5).

A la coupe, le poumon ne présente aucune lésion, ni macroscopique, ni microscopique.

Ainsi se trouvent illustrés le rôle de l'hypoventi-

lation dans la genèse de l'atélectasie et l'efficacité de l'hyperventilation, ample, forcée, dans son traitement.

Cette expérience confirme diverses observations cliniques, — dont celles de P. Carnot, de E. Sargent, de Robert Debré —, montrant le rôle de l'hypoventilation dans la genèse de l'atélectasie.

L'atélectasie, dans l'expérience précitée, reconnaît une cause mécanique : l'hypoventilation. Ne peut-elle pas aussi, dans certains cas, être secondaire à une perturbation humorale, d'ordre biochimique? Au cours de recherches entreprises sur le chien sensibilisé aux polypeptides, P. Duval et l'un de nous ont démontré que des altérations

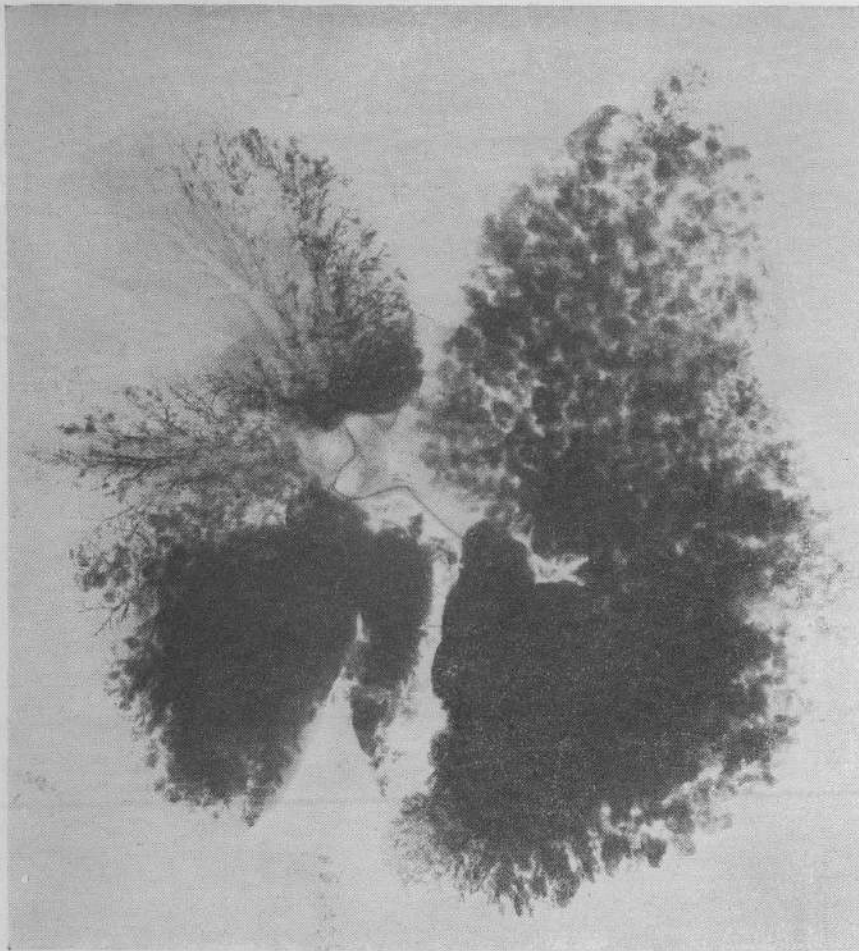


Fig. 7. — Les poumons d'un chien soumis à la perfusion et présentant des parties atélectasiées à la suite d'une hypoventilation. On a ensuite pratiqué une injection intratrachéale de 50 cc. d'une solution colloïdale de dioxyde de thorium. Les parties atélectasiées du lobe supérieur droit et du lobe moyen droit ne sont pas injectées.

Elle permet aussi de mieux comprendre les expériences de Yandell Henderson, réalisées à Yale, nous montrant que l'atélectasie du chien était curable par la respiration d'un mélange d'oxygène et d'acide carbonique; l'action stimulante de ce dernier gaz sur le centre respiratoire aboutit à une ventilation particulièrement ample qui joue heureusement dans la guérison de l'atélectasie.

\*\*

Un tel dispositif expérimental est tout proposé pour effectuer une analyse du mécanisme et de la nature de l'atélectasie.

pulmonaires peuvent être réalisées de toutes pièces par l'injection intraveineuse de polypeptides, à la condition que l'animal ait été antérieurement sensibilisé à ces polypeptides.

Notre dispositif du poumon isolé permet de confirmer une telle conception. L'un de nous avec Claude Olivier a pu reproduire les mêmes lésions en perfusant le poumon de chiens sensibilisés aux polypeptides avec du sang citraté additionné d'une solution de polypeptides. La durée de la perfusion était de quinze minutes. Au bout de ce temps, on arrêtait la perfusion et on examinait le poumon. Dans quelques expériences, les poumons ont présenté de l'œdème aigu avec liquide dans la tra-

chée et l'examen histologique des préparations a montré l'existence des lésions d'atélectasie. Dans les mêmes conditions, des chiens non sensibilisés n'ont présenté aucune lésion.

Les expériences viennent donc confirmer l'existence de lésions pulmonaires, déterminées par les polypeptides à la condition d'opérer sur des animaux préparés.

\*\*

D'autre part, il est facile d'explorer et la circulation aérienne et la circulation sanguine dans

(fig. 6). Les corps opaques (solution colloïdale de dioxyde de thorium, huile iodée) ne pénètrent pas dans les lobes atélectasiés (fig. 7).

En opposition à l'atélectasie pulmonaire, engendrée par une ventilation pulmonaire insuffisante, on peut réaliser, grâce à une ventilation exagérée dans une partie du poumon, un *emphysème aigu*. Nous avons pu, avec S. Kaplan, réaliser des lésions emphysémateuses accentuées en recourant à la préparation du poumon perfusé, après avoir introduit, dans une des bronches, un tube creux muni d'un clapet permettant le passage de l'air à

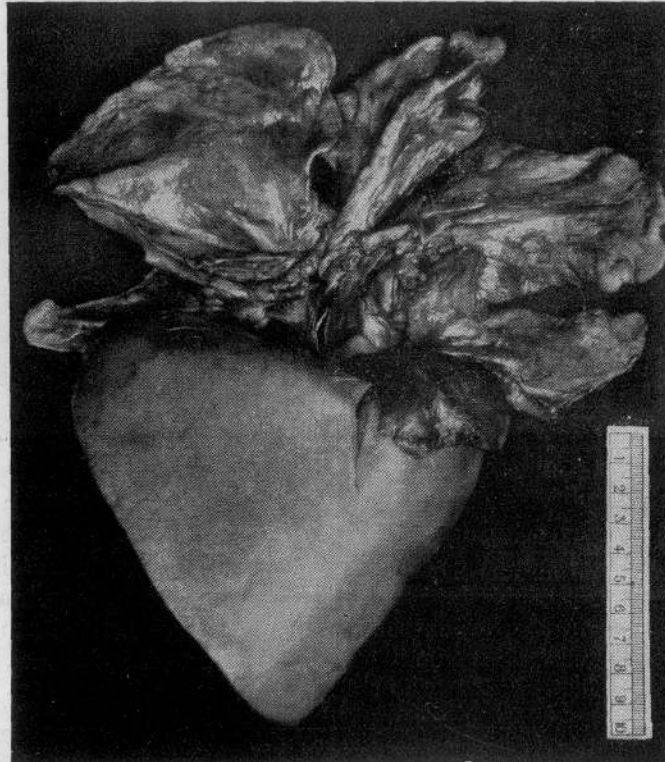


Fig. 8. — Lobe pulmonaire inférieur emphysémateux surmonté par un lobe affaissé, atélectasié, foncé.

les zones d'atélectasie comparativement aux zones saines du poumon en expérience. Ainsi notre collaborateur T. L. Jeannopoulos, par l'exploration radiologique du système vasculaire, a montré dans sa thèse qu'il n'y a pas de modifications macroscopiques des vaisseaux et que le sang circule normalement dans les régions atélectasiées. Les radiographies des poumons isolés, faites avec une très faible pénétration, avec un temps de pose suffisant, et sur films sans écran renforçateur, permettent l'étude des voies aériennes sans aucune injection. L'étude des voies aériennes ainsi mises en évidence montre que les images des bronches ne sont pas visibles dans l'opacité atélectasique et même à quelque distance de cette opacité

l'inspiration seulement; on obtient dans le lobe correspondant un emphysème net (fig. 8).

## B. — LE BRONCHOSPASME

Nous avons appliqué la préparation du poumon isolé à l'étude des réactions des muscles bronchiques; pour cela nous avons enregistré la respiration en faisant communiquer la trachée avec une capsule de Marey qui inscrivait sur un cylindre tournant les variations de la pression intratrachéale. Chaque inspiration correspond sur le graphique à une descente, chaque expiration à une montée du style inscripteur. Un spasme bronchique se traduit par une diminution de la hauteur

de la courbe. Etant donné que le débit respiratoire, lorsque les bronches ne modifient pas leur calibre, dépend de la dépression dans l'enceinte, il est très important que sa valeur maxima reste constante au cours de l'expérience.

Nous avons étudié l'action sur les muscles bronchiques d'un certain nombre de substances : l'histamine, les dérivés de la choline, l'extrait de champignon *Amanita muscaria*.

me bronchique souvent très intense (fig. 10), 1/10 de mmgr. d'acétyl-choline ou de méthyl-acétyl-choline donne un spasme faible et passager; par contre l'injection de 1/10 de mmgr. de propionyl-choline ou de méthyl-choline est sans aucun effet. Par ailleurs, l'atropine relâche le spasme engendré par la carbamyl-choline.

c) *Extrait du champignon Amanita muscaria*. — Nous avons essayé de comparer l'effet broncho-

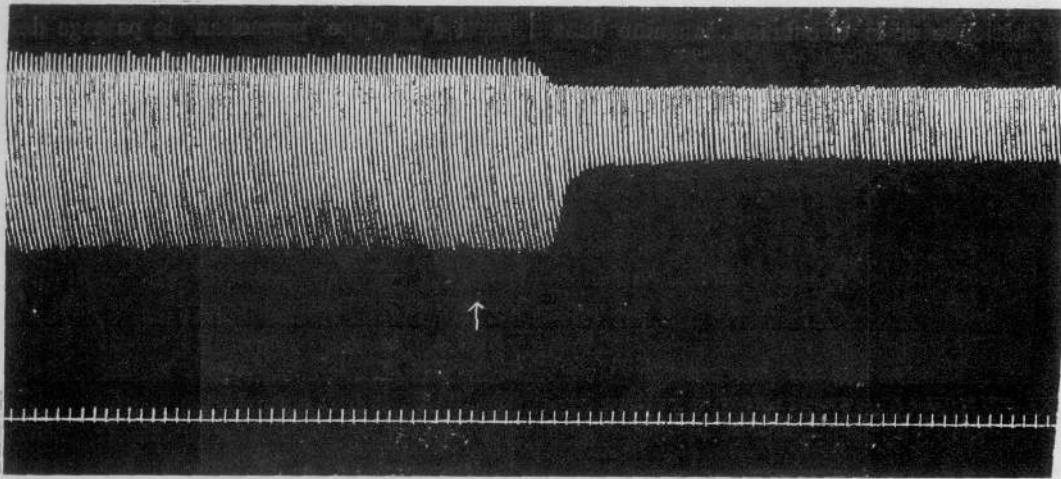


Fig. 9. — Préparation de poumon isolé ; chien 17 kgs. Effet bronchoconstricteur de 1 mmgr. d'histamine.

a) *Histamine*. — L'injection d'un milligramme d'histamine provoque un spasme bronchique très important (fig. 9), qui cède à l'injection d'adrénaline, mais non à celle de l'atropine. Une dose plus forte peut provoquer un arrêt complet, souvent définitif, de la ventilation pulmonaire.

constricteur des extraits aqueux préparés avec la cuticule, le chapeau et le pied desséchés de ce champignon. Avec la collaboration de J. Marek, nous avons constaté qu'on peut provoquer un spasme intense en injectant soit 5 c.c. d'extrait de chapeau, soit 2,5 c.c. d'extrait de cuticule

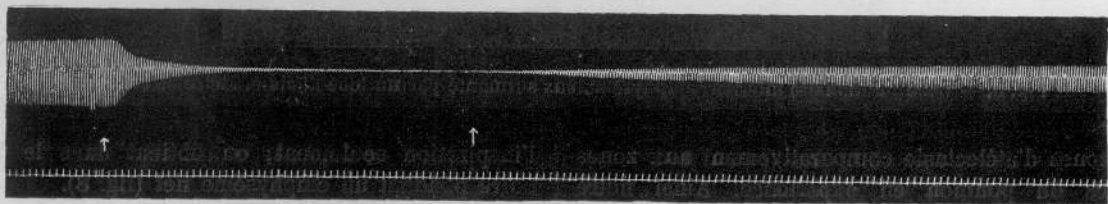


Fig. 10. — Préparation identique. Bronchospasme par injection de 1/10 de mmgr. de carbamyl-choline. Relâchement par l'atropine.

b) *Dérivés de la choline*. — Nous avons comparé l'action sur les muscles bronchiques d'un certain nombre de dérivés de la choline. Nous avons pu étudier la méthyl-choline, l'acétyl-choline, la méthyl-acétyl-choline, la propionyl-choline et la carbamyl-choline qui nous est apparue comme la plus active pour la réalisation expérimentale du bronchospasme. Nous avons constaté que 1/10 de mmgr. de carbamyl-choline provoque un spas-

(dans toutes ces expériences, un c.c. correspond à 4 centigrammes du tissu desséché). Ce spasme est relâché après injection d'atropine qui a également un pouvoir préventif. En ce qui concerne le pied, l'injection de 10 c.c. d'extrait est sans effet sur la courbe respiratoire. En résumé, la cuticule a le pouvoir broncho-constricteur le plus élevé, le pied, par contre paraît en être pratiquement dépourvu.

C. — LES BRULURES

Les recherches de D. Cordier et H. Magne sur les brûlures du tissu pulmonaire d'une part, les récents travaux de P. Duval et J. Cl. Rudler sur l'élévation des polypeptides du sang dans un organisme porteur de brûlures d'autre part, nous ont conduits à étudier les effets de la brûlure du poumon isolé sur la teneur en polypeptides du sang perfusant ce poumon brûlé.

Pour ces expériences, nous avons utilisé un poumon isolé, brûlé par contact avec de l'eau bouillante, et sur lequel nous avons ensuite effectué une perfusion avec du sang citraté normal. Nous dosions l'azote polypeptidique, d'une part sur un échantillon de ce sang pris comme témoin et laissé à l'étuve à 39° pendant un temps égal à celui de la perfusion, d'autre part sur un échantillon du sang utilisé pour la perfusion. Les résultats de ces dosages sont donnés dans le tableau ci joint (fig. 11).

Ces résultats montrent que, par perfusion d'un poumon isolé et brûlé, le sang citraté normal s'enrichit nettement en polypeptides, alors que la perfusion d'un poumon isolé et normal avec du sang enrichi en polypeptides amène une baisse

du taux des polypeptides. De telles constatations biochimiques constituent un nouvel argument en

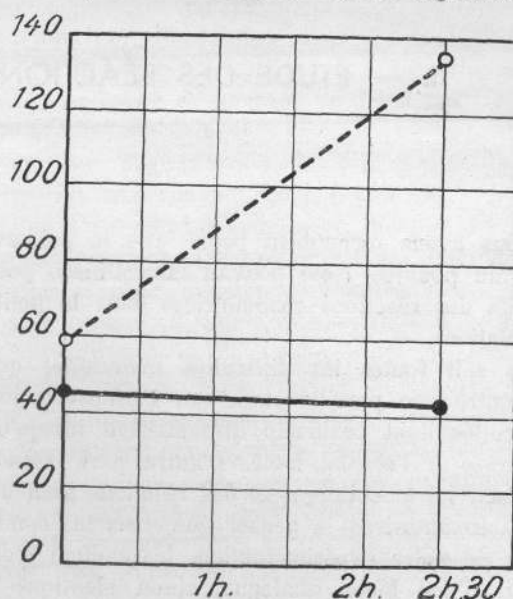


Fig. 11. — Variations du taux des polypeptides dans le sang perfusant un poumon normal (en trait plein) et dans le sang perfusant un poumon brûlé (en pointillé). Dans les deux cas, durée de la perfusion : deux heures trente minutes; quantité de sang perfusant : 350 cc.

favorable de la nature autotoxique des accidents déclenchés par les brûlures.

Volume du sang utilisé pour la perfusion (c.c.)	Durée de la perfusion	N polypeptidique (mgr. pour 1000 c.c. de sang)	
		du sang témoin	du sang de perfusion
400	2 h. 30	55	98
350	2 h. 30	60	133
350	2 h. 30	65	178
750	2 h. 45	54	90
750	2 h. 30	45	102
300	2 h.	40	158



## II. — ÉTUDE DES RÉACTIONS VASOMOTRICES DU POUMON

Nous avons récemment pensé que la préparation du poumon isolé pouvait être utilisée pour l'étude des réactions vasomotrices dans la petite circulation.

On sait toutes les difficultés matérielles que rencontre une pareille étude sur l'animal entier, difficultés dont beaucoup disparaissent lorsqu'on s'adresse à l'organe isolé. D'autre part, l'étude de l'activité biochimique et des réactions bronchomotrices autorisent à penser que dans les conditions de notre expérimentation, le poumon isolé réagit d'une façon analogue, sinon identique à celle du poumon *in situ*. Il semble donc qu'une étude de la vasomotricité sur notre préparation de poumon isolé ne soit pas *a priori* antiphysiologique.

Nous avons donc entrepris d'adapter notre préparation à l'étude de ses réactions vasomotrices. Nous ne sommes encore qu'au début de ce travail mais il nous a semblé que nous pourrions donner un aperçu des premiers résultats obtenus.

*Technique.* — Nous nous sommes proposés d'étudier les variations du calibre des vaisseaux pulmonaires en enregistrant deux de leurs effets :

1° La résistance opposée par le réseau pulmonaire au passage du sang;

2° Le volume du sang contenu dans le poumon.

1° Résistance opposée par le réseau pulmonaire au passage du sang.

On peut de façon très schématique écrire :

$$D = k \frac{P_A - P_V}{R}$$

D débit sanguin;

$P_A$  pression dans l'artère pulmonaire;

$P_V$  pression dans les veines pulmonaires;

R résistance dont nous nous proposons d'enregistrer les variations :

Deux moyens simples s'offrent pour évaluer R :

— Soit perfuser à débit constant en enregistrant les variations de  $P_A - P_V$ ;

— Soit perfuser à pression constante en enregistrant les variations de débit.

Nous n'avons pas retenu pour le moment cette

deuxième façon de procéder qui comporte deux inconvénients : le premier, de perfuser à pression constante donc de renoncer à une circulation pulsa-

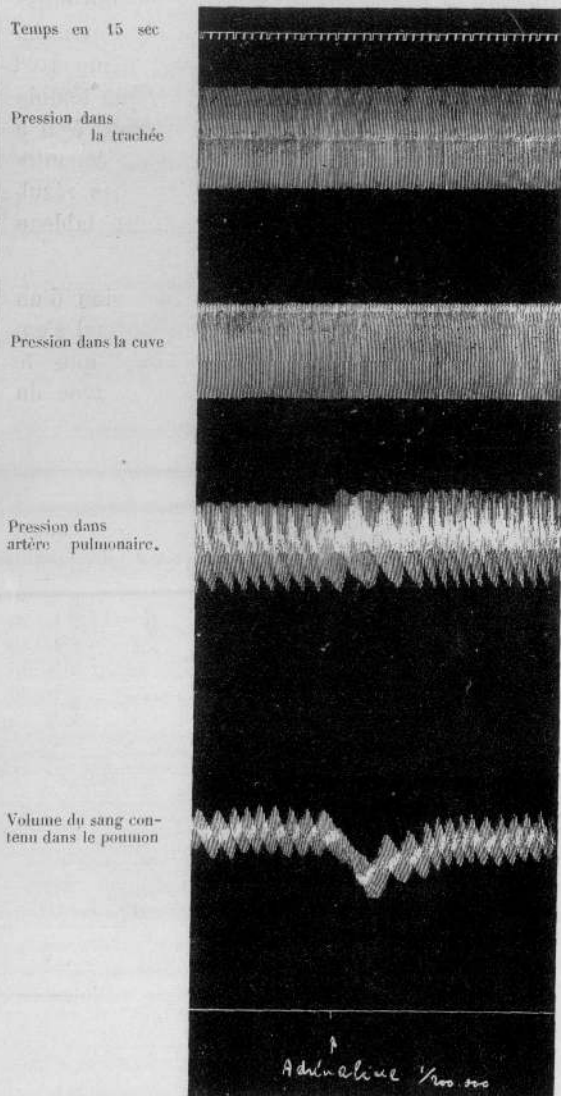


Fig. — 12. — Etude des réactions déclenchées dans le poumon isolé par l'injection d'adrénaline (on notera une légère hypertension dans l'artère pulmonaire et une diminution du volume sanguin intra-pulmonaire).

toire plus proche de la circulation physiologique, le second, d'obliger à des mesures de débit instantané d'une réalisation difficile.

Nous avons donc perfusé le poumon à débit constant en utilisant un perfuseur de Mayer dont le débit, proportionnel à la vitesse, est indépendant de la pression de refoulement. Le débit a été choisi de façon à obtenir une pression systolique de l'ordre de 6 cm. Hg.

Pour enregistrer  $P_A - P_V$  il suffisait d'enregistrer  $P_A$ ,  $P_V$  restant constant, les veines pulmonaires débitant dans un réservoir libre.

#### 2° Volume du sang contenu dans le poumon.

Il est facile d'enregistrer les variations du volume du sang contenu dans le poumon du fait que la capacité totale du circuit de perfusion en dehors du poumon et le volume total du sang demeurent constants. Une variation du volume du sang dans les poumons s'enregistrera donc en vraie grandeur en inscrivant le niveau du sang contenu dans le réservoir. Pour cela il suffit d'utiliser un réservoir cylindrique de faible diamètre muni d'un flotteur lesté et relié à un levier inscripteur.

Nous nous sommes arrêtés pour le moment à des dimensions telles que des variations de volume de 1 cm<sup>3</sup> se traduisent sur le tracé par des dénivellations de 2 à 3 mm.

Ajoutons que parallèlement nous avons enregistré de la façon habituelle les réactions bronchomotrices.

*Résultats.* — Nous n'en sommes pour le moment qu'à éprouver la fidélité et la sensibilité de notre technique qui demandera encore sans doute quelques améliorations.

Dans son état actuel, elle nous a permis d'en-

registrer de façon nette les réactions vasomotrices pulmonaires déclenchées par l'histamine et par l'adrénaline (fig. 12).

L'injection d'histamine dans le sang de perfusion provoque :

1° Une baisse de pression de 2 à 4 cm. Hg dans l'artère pulmonaire.

2° Une augmentation de 5 à 8 cm<sup>3</sup> du volume du sang contenu dans le poumon.

Ces deux effets apparaissent quelques secondes après l'injection et le retour à l'état antérieur demande plusieurs dizaines de minutes.

Par contre l'injection d'adrénaline exerce des effets inverses et du même ordre de grandeur sur la pression dans l'artère pulmonaire et le volume du sang contenu dans le poumon.

Au cours d'une injection massive d'adrénaline nous avons eu l'occasion de voir apparaître un œdème pulmonaire aigu typique avec rejet de spume sanglante par la trachée, au cours duquel nous avons vu s'inscrire l'augmentation du volume du sang contenu dans le poumon, le style inscripteur sortant en quelques secondes de ses limites d'excursion.

Il nous paraît donc que dès maintenant notre méthode permet d'aborder utilement l'étude de problèmes variés portant sur la circulation pulmonaire.

Telle la reproduction expérimentale de l'embolie du poumon qui engendre, dans le domaine de la petite circulation, d'importantes perturbations : élévation de la pression dans l'artère pulmonaire, diminution du volume du sang contenu dans le poumon.

### III. — RECHERCHES SUR LES FONCTIONS DITES INTERNES DU POUMON

#### ACTION DU POUMON SUR LES LIPIDES, LES GLUCIDES ET LES MATIÈRES AZOTÉES

##### A. — ACTION DU POUMON SUR LES LIPIDES. LIPOPEXIE ET LIPODIÈRESE PULMONAIRES.

Le poumon arrête et détruit des graisses : il a une fonction lipopexique et lipodiérétique [H. Roger et L. Buet, *B. de l'Acad. de Médecine*, 1921, t. 86, p. 129; *La Presse médicale*, n° 26, p. 277, 1922].

Quels renseignements pouvons-nous tirer sur ce sujet en utilisant la technique du poumon isolé? Pour répondre à cette question, nous avons étudié

gras volatils, en nous plaçant dans des conditions physiologiques (préparation fraîche et maintenue à 39°).

##### I. — Etude du rapport $\frac{\text{Acide du sang perfusé}}{\text{Acide du sang témoin}}$

Le sang citraté a été additionné des acides suivants à l'état de sel de sodium : acide formique, acide acétique, acide propionique et acide butyrique. Les résultats obtenus avec une perfusion durant environ une heure sont les suivants :

Nature de l'acide	Durée de la perfusion	Poids de l'acide dans 100 c.c. de sang au début (en gr.)	Poids de l'acide dans 100 c.c. de sang à la fin (en gr.)	$\frac{\text{Acide du sang perfusé}}{\text{Acide du sang témoin}}$
Acide formique	30 min...	0,272	0,263	0,74
	30 min...	0,435	0,330	0,73
	1 h.....	0,272	0,197	0,72
Acide acétique	1 h.....	0,245	0,153	0,71
	1 h.....	0,191	0,139	0,72
	1 h.....	0,266	0,191	0,71
Acide propionique	1 h.....	0,377	0,271	0,71
	1 h.....	0,377	0,290	0,76
	1 h.....	0,464	0,330	0,71
Acide butyrique	1 h. 15...	0,382	0,281	0,74
	1 h.....	0,423	0,301	0,71

avec le Pr. E. Aubel, le sort d'acides gras à faible poids moléculaire, ajoutés au sang qui perfusent les poumons d'un chien.

Dans des expériences de contrôle, nous avons étudié la précision de la méthode utilisée en effectuant la perfusion dans le poumon refroidi et cela une heure après la mort de l'animal. Une perfusion des deux poumons, réalisée avec 350 cm<sup>3</sup> de sang citraté et contenant 1 gr. 482 d'acide butyrique à l'état de butyrate de sodium, a été poursuivie pendant 2 heures. A la fin de l'expérience, on a retrouvé 1 gr. 420 du sel de sodium de l'acide dans le sang et les poumons, c'est-à-dire à 4 % près, la quantité utilisée.

Sûrs de la précision de la technique employée, nous avons fait des perfusions avec du sang renfermant les sels de sodium de quelques acides

On voit que dans ces conditions le rapport  $\frac{\text{acide du sang perfusé}}{\text{acide du sang témoin}}$  est sensiblement constant et indépendant de la nature de l'acide.

Si on prolonge la perfusion, le rapport s'abaisse sensiblement, comme le montrent les expériences suivantes :

Nature de l'acide	Durée de la perfusion	$\frac{\text{Acide du sang perfusé}}{\text{Acide du sang témoin}}$
Acide butyrique	1 h.....	0,71
	1 h. 20.....	0,70
	2 h.....	0,66
	2 h. 20.....	0,66
	3 h.....	0,63

Ces deux séries d'expériences prouvent qu'il y a une disparition de l'acide volatil au niveau des poumons, et que la disparition est d'autant

plus grande que la durée de perfusion est plus longue.

II. — Etude du rapport  $\frac{\text{Acide final}}{\text{Acide initial}}$

L'étude du rapport  $\frac{\text{acide du sang perfusé}}{\text{acide du sang témoin}}$  dans ses variations avec la durée de la perfusion doit être complétée par l'établissement des bilans effectués sur la totalité du sang perfusé et sur le parenchyme pulmonaire lui-même, ce qui permet d'établir le rapport  $\frac{\text{acide final}}{\text{acide initial}}$ . Les résultats obtenus montrent qu'après une perfusion d'une heure, on retrouve, chez le chien normal, 92 % de l'acide mis en œuvre. Avec des perfusions plus longues, la valeur du rapport s'abaisse progressivement comme le montrent le tableau ci-dessous (fig. 13).

Nature de l'acide	Durée de la perfusion	Acide au début de l'expérience	Acide à la fin de l'expérience	Acide final / Acide initial
	1 h.	1,247	1,216	0,92
Acide	2 h.	1,346	1,174	0,87
butyrique	2 h. 20	1,306	1,388	0,82
	3 h.	1,414	1,147	0,81

III. — Fixation et défixation des acides gras au niveau du poumon.

Ces résultats nous ont conduits à penser que la disparition au niveau du parenchyme pulmonaire était précédée d'une fixation.

Pour nous en assurer, nous avons, après une perfusion d'une heure et lorsque le rapport des teneurs en acides volatils dans le sang perfusé

et dans le sang témoin indiquait une disparition très nette de l'acide, procédé à un lavage des poumons à l'aide d'une solution isotonique de divers électrolytes. Dans ces conditions, l'acide était défixé et l'on retrouvait, dans l'ensemble constitué par le sang perfusé et les eaux de la-

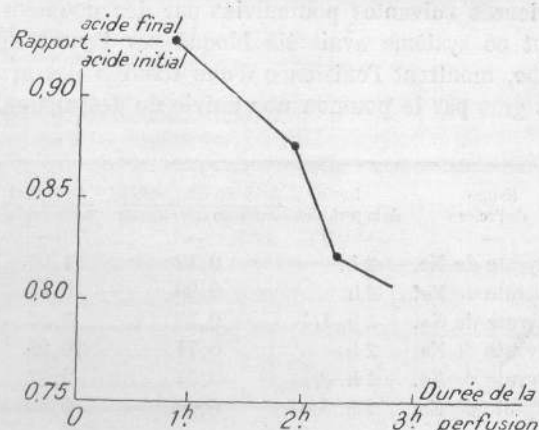


Fig. 13. — Evolution du rapport  $\frac{\text{acide final}}{\text{acide initial}}$  au cours d'une expérience de perfusion pulmonaire.

vage, la plus grande partie de l'acide mis en expérience; ceci au bout d'une heure. Au bout de deux heures, au contraire, il y a un déchet net dû à une disparition réelle des acides volatils au niveau du parenchyme pulmonaire. Les résultats qui mettent le phénomène en évidence sont exposés dans le tableau ci-dessous.

Le pouvoir défixant de  $\text{SO}^4\text{Na}^2$  et de  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$  est, on le voit, très net. Au contraire celui du citrate et du tartrate de sodium, bien qu'il existe, l'est moins.

La nature de l'anion joue donc un rôle dans le pouvoir défixant.

Nature de l'acide	Durée de la perfusion	Acide du sang perfusé / Acide du sang témoin	Nature de la solution de lavage	Acide final / Acide initial
Propionate de Na.....	1 h.	0,78	$\text{SO}^4\text{Na}^2$ 14 ‰	0,91
Propionate de Na.....	1 h.	0,77	$\text{SO}^4\text{Na}^2$ 14 ‰	0,94
Butyrate de Na.....	1 h.	0,72	$\text{SO}^4\text{Na}^2$ 14 ‰	0,92
Butyrate de Na.....	2 h.	0,66	$\text{SO}^4\text{Na}^2$ 14 ‰	0,86
Butyrate de Na.....	2 h. 20	0,66	$\text{SO}^4\text{Na}^2$ 14 ‰	0,75
Butyrate de Na.....	3 h.	0,63	$\text{SO}^4\text{Na}^2$ 14 ‰	0,78
Butyrate de Na.....	1 h.	0,70	$\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ 16 ‰	0,90
Butyrate de Na.....	50 min.	0,76	$\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ 16 ‰	0,97

Nature de l'acide	Durée de la perfusion	Acide du sang perfusé / Acide du sang témoin	Nature de la solution de lavage	Acide final / Acide initial
Butyrate de Na.....	1 h.	0,72	Citrate de Na 4 ‰	0,85
Butyrate de Na.....	1 h.	0,73	Citrate de Na 4 ‰	0,85
Butyrate de Na.....	1 h.	0,68	Citrate de Na 4 ‰	0,91
Butyrate de Na.....	1 h.	0,70	Tartrate de Na 2 ‰	0,88
Butyrate de Na.....	1 h.	0,77	Tartrate de Na 2 ‰	0,89

Il est d'autre part possible d'obtenir une fixation des acides dans le parenchyme pulmonaire sans observer de disparition des acides, même au bout de plusieurs heures.

Il suffit pour cela de bloquer, à l'aide de l'encre de Chine, le système réticulo-endothélial : les expériences suivantes poursuivies sur des poumons, dont ce système avait été bloqué par l'encre de Chine, montrent l'existence d'une fixation des acides gras par le poumon non suivie de destruction.

Nature de l'acide	Durée de la perfusion	Acide du sang perfusé Acide du sang témoin	Acide final Acide témoin
Butyrate de Na.	2 h.	0,82	1,00
Butyrate de Na.	2 h.	0,80	0,94
Butyrate de Na.	2 h. 1/4	0,76	0,96
Butyrate de Na.	2 h.	0,71	0,93
Butyrate de Na.	1 h. 3/4	0,77	0,92
Butyrate de Na.	1 h. 3/4	0,63	0,90

#### IV. — Combustion des acides gras au niveau du poumon.

Toutes nos expériences nous ayant montré l'existence d'une disparition des acides gras volatils dans le sang perfusé, disparition précédée d'une fixation de ces acides par le parenchyme pulmonaire, nous avons cherché à élucider la nature de cette disparition. Dans ce but nous avons étudié les échanges respiratoires dans le poumon perfusé avec du sang additionné ou non de butyrate de sodium et analysé l'air expiré. La quantité de CO<sup>2</sup> contenue dans l'air recueilli à chaque expiration étant très faible, le dosage en est très difficile. Pour pallier à cette difficulté, nous avons fait circuler pendant un temps donné (1 heure) un même volume d'air : 1 litre environ. Nous accumulons ainsi le CO<sup>2</sup> dégagé à chaque expiration. Au bout d'une heure, nous prélevons dans le gazomètre une certaine quantité d'air pour l'analyse, et nous dosons CO<sup>2</sup> et O<sup>2</sup>. Les analyses ont été faites avec l'appareil de Haldane. Connaissant le volume de CO<sup>2</sup> dégagé et le volume de O<sup>2</sup> disparu, nous avons pu calculer d'heure en heure les quotients respiratoires pendant toute la durée de la perfusion.

Nous avons commencé par faire des expériences témoins en utilisant du sang citraté non additionné d'acides gras. Nous avons obtenu, comme moyenne de 7 expériences, les quotients respiratoires suivants :

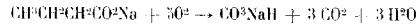
Q. R. après la 1<sup>re</sup> heure de perfusion, 0,95  
Q. R. après la 2<sup>e</sup> heure de perfusion, 0,95  
Q. R. après la 3<sup>e</sup> heure de perfusion, 1,00

Ces quotients respiratoires indiquent qu'il y a uniquement une combustion des hydrates de carbone du sang.

Nous avons ensuite effectué 9 expériences avec du sang renfermant 5 ‰ de butyrate de sodium. Voici quels ont été les quotients respiratoires obtenus :

Q. R. après la 1<sup>re</sup> heure de perfusion, 0,90  
Q. R. après la 2<sup>e</sup> heure de perfusion, 0,73  
Q. R. après la 3<sup>e</sup> heure de perfusion, 0,64

Dans ces expériences, on observe donc une baisse progressive du quotient respiratoire. Cette baisse est due à la combustion du butyrate de sodium :



qui donne un quotient respiratoire théorique de  $3/5 = 0,6$ .

On voit que pendant la première heure, seuls les hydrates de carbone sont brûlés; dans la seconde, on a une combustion des hydrates de carbone et du butyrate, et dans la troisième une combustion presque exclusive du butyrate.

Ces expériences montrent donc que la disparition des acides gras au niveau du parenchyme pulmonaire est due à une combustion.

De l'ensemble de nos expériences qui ont porté sur une centaine de chiens environ, il ressort que l'action des poumons sur les acides gras volatils du sang circulant est double : il y a d'abord fixation pure et simple des acides gras volatils par le parenchyme pulmonaire pendant la première heure de perfusion. Puis, dans les heures suivantes, il y a disparition de ces acides, disparition qui est due à une combustion, comme le montre l'étude des échanges respiratoires. Nos expériences soulignent également le rôle joué par le système réticulo-endothélial dans la disparition de l'acide gras au niveau du poumon. Après le blocage de ce système par l'encre de Chine, il y a fixation des acides gras par le poumon non suivie de destruction <sup>1</sup>.

#### ACTION DU POUMON SUR LE CHOLESTEROL

Il nous a semblé intéressant de rechercher par ailleurs les variations du taux du *cholestérol sanguin* dans le sang perfusant le poumon, à cause

(1) L'histo-chimie est capable de fournir de précieux renseignements concernant l'action du poumon sur les graisses. Le lecteur pourra consulter sur cette question :

H. ROUET, Léon BISSER et Jean YENSK : La lipodépendance pulmonaire *Journal de Physiol. et Pathol. gén.* : t. 21, p. 463, 1923.  
Léon BISSER, Jean YENSK et J. L. DUBOIS : La stréptase pulmonaire (étude expérimentale). *Annales d'Anatomie pathologique et d'Anatomie médico-chirurgicale*, t. 15, p. 867, 1938.

du rôle joué par cet organe dans le métabolisme du cholestérol (E. Abelous et L. C. Soula).

Les résultats suivants ont été obtenus en perfusant du sang citraté pendant un certain nombre d'heures :

	Cholestérol en gr. $\frac{100}{ml}$	
Avant perfusion.....	0 gr. 86	1 gr. 30
Après 1 heure perfusion....	0 gr. 76	1 gr. 39
Après 1 h. 30 perfusion....	1 gr. 31	
Après 2 heures perfusion...		1 gr. 59
Après 3 heures perfusion...		1 gr. 66
Sang témoin.....	0 gr. 83	1 gr. 50

Ces résultats montrent qu'après perfusion pulmonaire, il y a un léger enrichissement du sang circulant en cholestérol.

### B. — ACTION PHYSIOLOGIQUE DU POUMON SUR LES GLUCIDES

La préparation du poulmon isolé, perfusé et ventilé, qui permet d'étudier en même temps les modifications biochimiques du sang qui circule dans le poulmon et les variations du quotient respiratoire dans l'air qui s'en échappe, peut être utilisée avec profit pour suivre le sort des glucides au niveau du poulmon, dans les conditions normales et pathologiques.

En utilisant le poulmon du chien normal, nous avons suivi les variations du glucose libre dans le sang perfusant ce poulmon et nous avons relevé les chiffres suivants :

Que devient parallèlement le taux du sucre protéidique et celui de l'acide lactique ?

Voici le résultat de quelques expériences faites en perfusant du sang citraté seul :

#### Sucre protéidique

	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV
Avant perfusion.....	gr. $\frac{0,95}{100}$	gr. $\frac{0,95}{100}$	gr. $\frac{0,78}{100}$	gr. $\frac{1,24}{100}$
Après 3 h. perfusion...	0,94	1,00	0,61	1,46
Sang témoin.....	0,81	1,01	0,78	1,13

#### Acide lactique

	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV
Avant perfusion.....	gr. $\frac{0,20}{100}$	gr. $\frac{0,28}{100}$	gr. $\frac{0,30}{100}$	gr. $\frac{0,22}{100}$
Après 3 h. perfusion...	0,84	0,58	0,80	0,59
Sang témoin.....	0,40	0,45	0,60	0,41

Le sucre protéidique subit des modifications quantitatives dans des sens divers, mais jamais avec des degrés accentués.

L'acide lactique croît nettement avec continuité, comme nous l'avions déjà démontré avec J. Klukowski, de 0 gr. 20 à 0 gr. 84 en trois heures dans l'expérience où il a subi le maximum d'élevation.

Nous avons eu l'occasion de répéter pareilles explorations avec le poulmon et avec le sang de 10 chiens diabétiques, dépancratés depuis 4 jours, présentant une forte glycosurie et une hyperglycémie

#### Glycémie en gr. par litre

	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V	Exp. VI
Avant perfusion.....	gr. $\frac{0,94}{100}$	gr. $\frac{0,87}{100}$	gr. $\frac{0,92}{100}$	gr. $\frac{0,95}{100}$	gr. $\frac{1,01}{100}$	gr. $\frac{1,21}{100}$
Après 1 h. perfusion.....	0,60	0,51	0,44			
Après 1 h. 30 perfusion.....				0,49	0,28	0,79
Après 2 h. perfusion.....	0,32	0,12	0,16			
Après 3 h. perfusion.....	0,20			0,33	0,16	0,64
Sang témoin.....	0,51	0,71	0,62	0,64	0,72	1,11

Si nous étudions, par ailleurs, dans l'air qui sort des poulmons, la valeur du rapport  $\frac{CO_2}{O_2}$ , nous trouvons un quotient respiratoire qui durant trois heures, se maintient autour de l'unité (de 0,95 à 1).

Toutes ces données confirment la notion du pouvoir glycolytique du poulmon, étudié par Pierre Mauriac et ses collaborateurs, J. Servantie et R. Dumas.

mie manifeste. Or nous avons enregistré, pendant la première heure de perfusion, un quotient respiratoire qui avoisinait l'unité, mais l'étude des échanges gazeux décèle, après 1 heure et demie, et alors que le sucre sanguin reste très au-dessus du chiffre normal, un abaissement considérable du quotient respiratoire, montrant des troubles de la glycolyse (tableau I).

Il nous a semblé intéressant de suivre les va-

riations du quotient respiratoire en ajoutant au sang qui perfuse le poumon isolé (provenant d'un chien dépancréaté), et après 2 heures de perfusion, ou du glucose ou de l'insuline.

TABLEAU I

Quotient respiratoire	I	II	III	IV	V	VI
après :						
30 min...	0,94	0,91	1,07	1,02	1,06	1,02
60 min...	1,03	0,94	0,82	0,91	1,01	0,80
1 h. 30...	0,69	0,66	0,74	0,93		
2 h. ....		0,66	0,73	0,83	0,87	0,73
2 h. 30...	0,67	0,74	0,76	0,76	0,70	

Chez 4 chiens, dont le quotient respiratoire était tombé après 2 heures de perfusion, une addition de glucose a fait remonter ce quotient (tableau II).

TABLEAU II (Chien n° 15)

	Glucose sanguin	Quotient respiratoire
Avant .....	3,90	1,02
Après :		
30 min....	4,78	0,82
1 h. 30....		0,73
2 h. ....	4,64	0,77
Après addition de glucose.		
2 h. 30....	6,48	0,75
3 h. ....	5,63	0,88
3 h. 30....	5,26	0,90

Dans 5 expériences, au sang qui avait perfusé pendant 1 h. 30 à 2 heures le poumon d'un chien diabétique, et alors que le quotient respiratoire était abaissé, on ajoute de l'insuline (de 200 à 400 unités, solution non glucosée) : on note alors une ascension du quotient respiratoire.

*Chien n° 29.* — Le quotient respiratoire est tombé de 0,94 à 0,77 après 1 h. 30 de perfusion; on ajoute 400 unités d'insuline; il remonte à 0,85 après 30 minutes et à 1,01 après 1 heure.

Ainsi le pouvoir glycolytique d'un poumon isolé et perfusé peut être exploré avec profit par des déterminations en série du quotient respiratoire dans l'air qui ventile le poumon. Si l'on part d'un chien normal, le quotient respiratoire reste égal à l'unité ou oscille autour de l'unité durant 3 heures, dans les conditions où nous nous sommes placés. Si la préparation est faite à partir d'un chien dépancréaté, le quotient respiratoire diminue après 1 heure de perfusion, alors que la glycémie reste très supérieure à la normale; il est possible alors de ramener le quotient respiratoire à la valeur de départ, en ajoutant soit du glucose, soit de l'insuline au sang perfusant le poumon.

### C. — ROLE DU POUMON DANS LE METABOLISME DES CORPS AZOTES

La même technique du poumon isolé perfusé et ventilé a été utilisée dans l'étude de l'action du poumon sur les corps azotés.

Le corps azoté utilisé était le plus souvent un constituant normal du sang, des dosages successifs ont montré les variations de sa concentration après un nombre croissant de traversées pulmonaires. Dans certains cas, pour obtenir des résultats plus nets, le sang a été enrichi artificiellement par addition de la substance étudiée, lorsque sa concentration normale était trop faible pour que ses variations fussent observées de façon fidèle par la méthode de dosage employée.

Toutes les fois que cela a été possible, parallèlement à la disparition du corps étudié au cours de la perfusion du poumon, l'apparition des corps auxquels il a donné naissance a été suivie par des dosages successifs.

L'action du poumon a de la sorte été étudiée sur un certain nombre de types de corps azotés de complexité moléculaire décroissante : peptones, polypeptides, acides aminés, et sur deux corps choisis pour leur importance physiologique : l'histamine et le glutathion.

#### A. — Action du poumon sur les peptones.

Pour effectuer cette étude, nous avons ajouté au sang de perfusion de la peptone de Witte, dans la proportion de 4 gr. par litre de sang et, tandis qu'une partie de ce sang peptoné était placée à l'échive à 39° (sang témoin), une autre partie (350 c.c.) était utilisée pour la circulation artificielle de la préparation pulmonaire, pendant un temps qui a varié de 3 h. 30 à 4 h.

Les deux échantillons de sang, après ce laps de temps, étaient centrifugés et le plasma obtenu était injecté, par la voie veineuse, à des chiens anesthésiés, de 12 kg. environ, préparés par un jeûne antérieur de plusieurs jours; on sait à ce sujet que les animaux à jeun sont beaucoup plus sensibles que les autres au pouvoir hypotenseur de la peptone. L'étude de la tension artérielle a été effectuée d'après les techniques classiques (fig. 12).

L'expérience (fig. 11) nous a montré que l'injection de 25 c.c. de plasma provenant du sang ayant perfusé le poumon est sans effet notable sur la tension artérielle : ou bien celle-ci reste inchangée, ou bien la tension baisse faiblement et brièvement. Le plasma obtenu en centrifugeant le sang témoin détermine, au contraire, une chute accentuée et

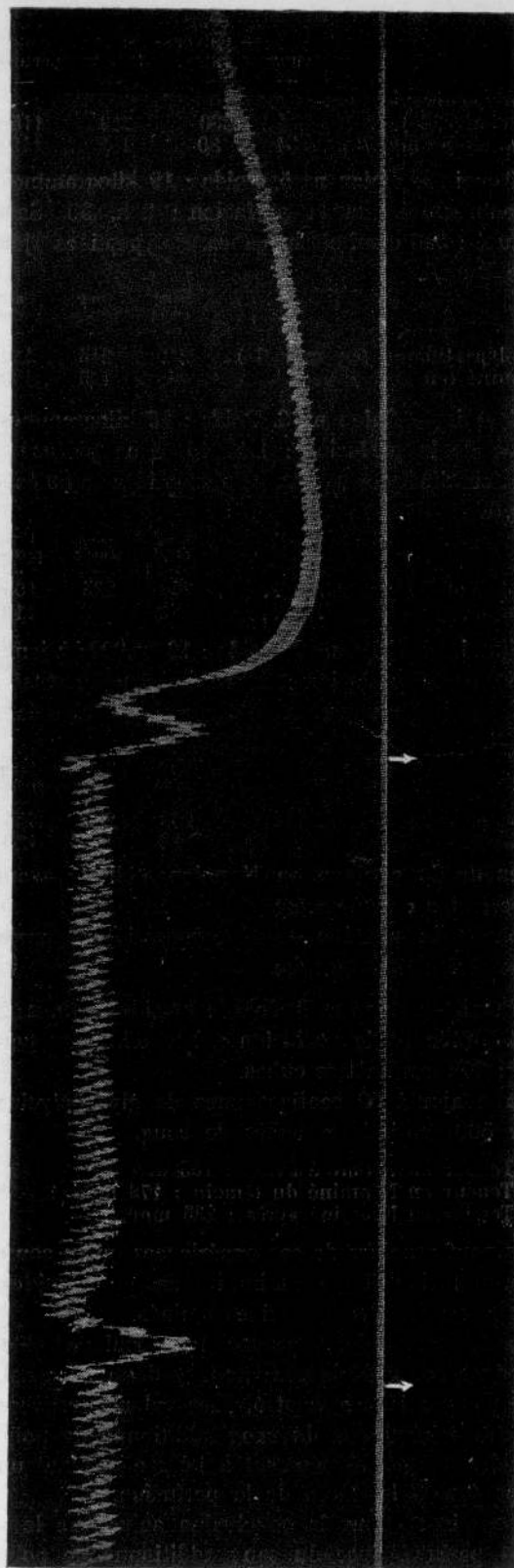


Fig. 14. — Etude comparée de l'action du sang perfusé et du sang témoin sur la pression artérielle d'un chien de 12 kgs. A la première flèche, injection intraveineuse de 25 cmc de plasma obtenu en centrifugeant le sang perfusé; à la deuxième flèche, injection de 25 cmc de plasma témoin.

assez prolongée de la tension artérielle. En doublant la dose (50 c.c.), le premier plasma se montre doué d'un pouvoir hypotenseur net. Ainsi, le sang peptoné, traversant le poumon un certain nombre de fois, présente une atténuation de son pouvoir hypotenseur.

Ces faits nous montrent qu'il est logique d'admettre une intervention du poumon dans la teneur du sang circulant en peptones.

#### B. — Action du poumon sur les polypeptides.

Dans ce but, nous avons dosé l'azote polypeptidique et l'azote aminé sur le sang de perfusion, avant et après son passage répété à travers le poumon; nous avons opéré : *a*) tantôt avec du sang normal; *b*) tantôt avec du sang enrichi en polypeptides préparés au laboratoire à partir de la peptone de Witte traitée par l'acide trichloracétique; il s'agit d'un mélange de polypeptides et de peptones, qui ne précipite pas avec l'acide trichloracétique, mais précipite complètement avec l'acide phosphotungstique; *c*) tantôt enfin avec du sang additionné d'un polypeptide bien défini comme la glycyl-glycine. Dans tous les cas, un témoin était laissé à l'étuve à 39°, aussi longtemps que durait la perfusion, de façon à préciser l'action même de la traversée pulmonaire.

Nos expériences, exposées dans la thèse de l'un de nous (M. Burstein, 1935), peuvent être ainsi résumées :

*a*) Variations de la teneur du sang normal en N polypeptidique et en N aminé au cours de la perfusion. — 10 avril 1935. — Chien n° 1. Poids : 17 kilogrammes. Endormi au chloralose. Durée de la perfusion : 2 h. 30. Quantité de sang perfusé : 350 centimètres cubes.

N polypeptidique avant :	58 mgr./l.
« témoin :	62 mgr./l.
« après :	53 mgr./l.

22 mai. — Chien n° 2. Poids : 16 kilogrammes. Endormi au chloralose à 12 h. Début de la perfusion : 14 heures. Durée de la perfusion : 3 heures. Quantité de sang perfusé : 400 cent. cubes.

	sang avant	sang témoin	sang après
N polypeptidique (en mgr./l.)..	42	45	44
N aminé en (mgr./l.).....	45	49	60

23 mai. — Chien n° 3. Poids : 17 kilogrammes. Endormi au chloralose à 12 heures. Début de la perfusion : 14 h. 30. Durée : 2 h. 30. Quantité de sang perfusé : 350 centimètres cubes.

	sang avant	sang témoin	sang après
N polypeptidique (en mgr./l.)..	46	48	45
N aminé en (mgr./l.).....	40	48	34

25 mai. — Chien n° 4. Poids : 18 kilogrammes. Durée de la perfusion : 3 heures. Quantité de sang perfusé : 400 centimètres cubes.

	sang avant	sang témoin	sang après
N polypeptidique (en mgr./l.)..	35	37	42
N aminé en (mgr./l.).....	42	47	60

De ces expériences, on peut conclure que, dans le sang circulant, l'azote polypeptidique ne varie pas d'une façon appréciable au cours de la perfusion pulmonaire, et que l'azote aminé augmente en moyenne de 15 milligrammes par litre.

b) *Action de la perfusion pulmonaire sur les polypeptides ajoutés au sang circulant.* — 13 avril 1935. — Chien n° 1. Poids : 17 kilogrammes; à jeun. Durée de la perfusion : 2 h. 30. Quantité de sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés : 2 gr./l.

	sang avant	sang témoin	sang perfusé
N polypeptidique (en mgr./l.)..	270	260	150
N aminé (en mgr./l.).....	84	102	153

31 avril. — Chien n° 2. Poids : 18 kg. 400; à jeun. Durée de la perfusion : 2 heures. Sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés, 2 gr./l.

	sang	sang + polypep- tides	sang témoin	sang perfusé
N polypeptidique (en mgr./l.).....	—	260	235	135
N aminé (en mgr./l.)..	60	83	102	160

L'azote aminé libre des polypeptides a passé de 25 (85-60) à 100 (160-60).

3 mai. — Chien n° 3. Poids : 23 kg.; à jeun. Durée de la perfusion : 1 h. 15. Quantité de sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés : 1,50 gr./l.

	sang	sang + polypep- tides	sang témoin	sang perfusé
N polypeptidique (en mgr./l.).....	—	210	190	150
N aminé (en mgr./l.)..	75	93	98	128

6 mai. — Chien n° 4. Poids : 20 kilogrammes; à jeun. Durée de la perfusion : 3 heures. Quantité de sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés : 2 gr./l.

	sang + polypep- tides	sang témoin	sang perfusé
N polypeptidique en mgr./l.).....	280	210	115
N aminé (en mgr./l.)..	34	80	109

10 mai. — Chien n° 5. Poids : 19 kilogrammes; à jeun. Durée de la perfusion : 2 h. 30. Sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés : 2 gr./l.

	Sang avant	Sang témoin	Sang perfusé
N polypeptidique (en mgr./l.)..	260	235	160
N aminé (en mgr./l.).....	100	125	190

14 mai. — Chien n° 6. Poids : 16 kilogrammes. Durée de la perfusion : 1 h. 45. Sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés : 2 gr./l.

	Sang avant	Sang témoin	Sang perfusé
N polypeptidique.....	250	235	105
N aminé.....	72	89	118

17 mai. — Chien n° 7. Poids : 16 kg. 300; à jeun. Durée de la perfusion : 2 heures. Sang perfusé : 350 centimètres cubes. Polypeptides ajoutés : 2 gr./l.

	Sang avant	Sang témoin	Sang perfusé
N polypeptidique.....	250	230	135
N aminé.....	80	98	150

Teneur du poumon en N polypeptidique avant la perfusion : 82 mgr./kg.

Teneur du poumon en N polypeptidique après la perfusion : 88 mgr./kg.

27 mai. — Chien n° 8. Poids : 17 kilogrammes; à jeun. Durée de la perfusion : 2 h. 30. Sang perfusé : 350 centimètres cubes.

On a ajouté 50 centigrammes de glycyl-glycine pour 500 centimètres cubes de sang.

Teneur en N aminé avant : 155 mgr./l.

Teneur en N aminé du témoin : 178 mgr./l.

Teneur en N aminé après : 235 mgr./l.

On peut conclure de ces expériences qu'au cours de la perfusion, il y a diminution des polypeptides, avec augmentation des acides aminés.

Le tableau ci-joint groupe les résultats obtenus dans ces expériences; nous y donnons aussi, pour comparaison et contrôle, les valeurs trouvées sur des échantillons du sang additionné de polypeptides, laissés simplement à l'étuve pendant un temps égal à la durée de la perfusion.

Nous tirons donc la conclusion suivante : lorsqu'on perfuse, avec du sang additionné de polypeptides, une préparation de poumon isolé et ventilé, on constate, après une heure à trois heures de perfusion, une diminution nette de la teneur en polypeptides de ce sang, s'accompagnant d'une élévation de l'azote aminé.

*Sang additionné de polypeptides.*  
(Valeurs de N exprimées en mgr. par litre.)

No des chiens et poids en kgr.	Quantité de polypeptides ajoutés au sang en gr. l.	Durée de la perfusion	Avant perfusion		Après perfusion		Témoin laissé à l'étuve	
			N poly-peptique	N aminé	N poly-pept.	N amine	N poly-pept.	N aminé
I 17	2	2 h. 30	270	84	150	153	260	102
II 18	2	2 h.	260	85	155	160	255	102
III 23	1,5	1 h. 15	210	93	150	128	190	98
IV 20	2	3 h.	280	80	115	148	240	109
V 19		2 h. 30	260	100	160	190	245	125
VI 16	2	1 h. 45	250	72	165	118	235	89
VII 16,3	2	2 h.	250	80	135	150	230	98

**C. — Action du poumon sur les amino-acides;  
pouvoir désaminant du poumon.**

Nous avons été conduits — et l'un de nous y a consacré sa thèse (D. Bargeon, 1936) — à l'étude de l'action du poumon sur les acides aminés par celle de l'ammoniogénèse pulmonaire. Ayant observé la formation d'ammoniaque par le poumon, nous nous sommes demandé aux dépens de quels corps elle avait lieu et avons expérimenté sur les polypeptides, dipeptides et acides aminés.

Par des dosages pratiqués, suivant la méthode de J. K. Parnas modifiée, sur le sang veineux mêlé et sur le sang sortant du poumon, nous n'avions pas pu mettre en évidence de différence apprécia-

ble. Reprenant cette étude en utilisant notre préparation de poumon isolé perfusé et ventilé, nous avons pu enregistrer la formation d'ammoniaque par le poumon.

Perfusant un poumon avec du sang citraté sans aucune autre addition, nous avons dosé l'ammoniaque sanguine avant et après une durée variable de perfusion.

Pour tenir compte de l'ammoniogénèse *in vitro* qui, pour des expériences de quelque durée, prend une valeur non négligeable, nous avons parallèlement étudié les variations du taux de l'ammoniaque dans le sang perfusé et dans un échantillon témoin du même sang laissé à l'étuve à 39° pendant la durée de l'expérience.

Comme le sang perfusé, le témoin est conservé

TABLEAU N° 4.  
NH<sub>3</sub> sanguin en milligramme de N ammoniacal par litre.

Poids de l'animal Durée de perfusion	Sang perfusé		Avant perfusion	Après perfusion	Témoin
	Sang 700 cc.	perfusé 400 cc. témoin 300 cc.			
18 kg. 3 h.			1,80	3,60 soit + 100 %	2,66 soit + 25 %
19 kg. 3 h.			1,09	3,01 soit + 180 %	1,26 soit + 24 %
18 kg. 3 h.			1,20	3,04 soit + 153 %	1,60 soit + 33 %
15 kg. 600 1 h.			1,30	3,70 soit + 164 %	1,80 soit + 28 %

sous huile de vaseline et son volume est du même ordre de grandeur.

Nos expériences de perfusion ont duré de une heure à trois heures, les variations du taux de l'ammoniaque sanguine sont rapportées dans le tableau n° 1.

Une augmentation nette de l'ammoniaque sanguine s'observe au cours de la perfusion pulmonaire, augmentation allant de 100 % à 180 % alors que dans le témoin elle reste inférieure à 33 %.

Le taux de l'ammoniaque sanguine augmente donc manifestement plus dans le sang perfusé que dans le témoin gardé à l'étuve. Dans cette augmentation, il semble bien que le poumon intervienne directement; en effet, rien de semblable n'est observé si l'on opère sur le même dispositif de perfusion dont le poumon a été exclu de manière à seulement agiter et aérer le sang. Après deux heures et demie de perfusion dans de telles conditions (sans poumon), le taux de l'ammoniaque passe de 0,83 à 1,09 dans le sang perfusé et à 1,13 dans le témoin, l'écart entre ces deux chiffres est à peine supérieur à l'ordre de grandeur des erreurs de mesure.

Au cours de nos expériences de perfusion, l'augmentation du taux de l'ammoniaque sanguine est

donc indiscutablement attribuable à l'action du poumon.

Nous avons donc recherché si au cours de la perfusion pulmonaire une formation supplémentaire d'ammoniaque était observée après addition d'une substance ammoniacale ou présumée telle. Nous avons eu recours à des polypeptides, à des dipeptides, à des acides aminés.

*Variations au cours de la perfusion pulmonaire de la teneur en ammoniaque de sang additionné de polypeptides.* — Les quantités de polypeptides ajoutées au sang ont été de l'ordre de 1 milligramme par centimètre cube et la durée de perfusion a varié de deux heures à deux heures et demie. Les tableaux n° 2 et 3 résument les résultats obtenus.

Nos expériences montrent une augmentation du taux de l'ammoniaque considérablement plus forte dans le sang perfusé que dans le témoin (de 4 à 10 fois suivant les cas), soit un écart nettement plus fort que dans la perfusion par le sang pur (fig. 15).

Cette série d'expériences vient préciser la nature de la dislocation des polypeptides par le poumon. Nous en tirons la conclusion que le poumon est capable de former de l'ammoniaque aux dépens

TABLEAU N° 2.

Poids de l'animal Durée de perfusion	Sang perfusé		NH <sup>3</sup> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre		
			Avant	Après perfusion	Témoin
18 kg. 2 h. 1/2	Sang, 650 cc. Polypeptides, 0,75 gr.	Perfusé, 400 cc. Témoin, 250 cc.	3,16	6,80	3,87
25 kg. 2 h. 1/2	Sang, 650 cc. Polypeptides, 0,75 gr.	Perfusé, 400 cc. Témoin, 250 cc.	1	7	1,60
20 kg. 2 h.	Sang, 600 cc. Polypeptides, 0,66 gr.	Perfusé, 400 cc. Témoin, 200 cc.	2,6	10,2	2,8
18 kg. 2 h.	Sang, 600 cc. Polypeptides, 0,75 gr.	Perfusé, 400 cc. Témoin, 200 cc.	3,4	12	4,2

TABLEAU N° 3.

Perfusion pulmonaire, chien de 21 kg. 500

Sang.....	700 cc.	Perfusé.....	400 cc.
Polypeptides.....	0,75 gr.	Témoin.....	300 cc.

NH <sup>3</sup> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre	sang perfusé	Durée de perfusion		
		0	1 1/2 h.	1 h.
sang perfusé.....	2,5	2,6	4,6	8,6
	2,5			

des polypeptides, mais étant donné la définition imprécise du mélange employé, il était nécessaire de rechercher lequel de ses constituants jouait le rôle ammoniogène principal.

C'est pourquoi nous avons alors étudié l'action du poumon sur un dipeptide et un monoacide monoaminé.

2° Addition de glycyl-glycine au sang de per-

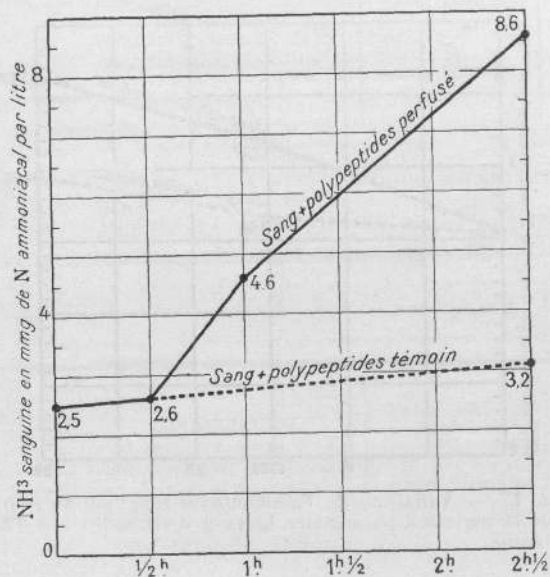


Fig. 15. — Variations de l'ammoniaque sanguine au cours de la perfusion pulmonaire. Le sang a été additionné de polypeptides.

fusion. — Le dipeptide que nous avons choisi pour le soumettre à l'action du poumon est la glycyl-glycine qu'il est facile de se procurer à l'état de grande pureté.

Nous l'avons ajouté à raison d'environ 3 p. 1.000 au sang de perfusion et les variations observées dans le taux de l'ammoniaque au cours de l'expérience sont résumées dans le tableau n° 4 et le graphique n° 16.

La conclusion de nos expériences est l'augmentation nette de l'ammonio-génèse sous l'influence de l'addition de glycyl-glycine.

Le taux de l'ammoniaque augmente de 258 % et 340 % dans le sang perfusé, alors qu'il n'augmente respectivement que de 23 % et 28 % dans le témoin.

Cet écart, beaucoup plus marqué que dans les perfusions de sang pur de même durée, indique qu'une partie de l'ammoniaque formée provient de l'attaque de la glycyl-glycine. D'ailleurs, l'ex-

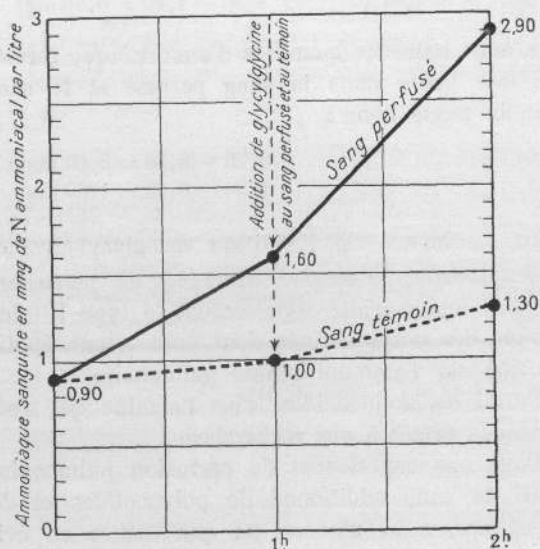


Fig. 16. — Variations de l'ammoniaque sanguine au cours de la perfusion pulmonaire. La formation d'ammoniaque s'accélère après addition de glycyl-glycine.

périence schématisée par le graphique n° 16 montre de façon comparative sur du sang pur et sur du sang additionné de glycyl-glycine l'action du même poumon pendant le même temps et les mêmes conditions de perfusion.

Ici, la glycyl-glycine n'a été ajoutée qu'après une heure de perfusion et à la même concentration dans le sang perfusé et dans le témoin. Nous nous étions au préalable assuré que la glycyl-glycine employée ne contenait pas de quantité appréciable d'azote ammoniacal.

La comparaison des chiffres montre les quan-

TABEAU N° 4.

Poids de l'animal. Durée de la perfusion	Sang perfusé		NH <sup>3</sup> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre		
			Avant perfusion	Après perfusion	Témoin
27 kg. 2 h. 1/2	Sang, 700 cc. Glycyl-glycine, 2 gr.	Perfusé, 400 cc. Témoin, 300 cc.	0,81	2,90	1,00
18 kg. 2 h.	Sang, 600 cc. Glycyl-glycine, 1 gr.	Perfusé, 400 cc. Témoin, 200 cc.	1,00	4,4	1,28

tités d'ammoniaque formées au cours d'une heure de perfusion.

1° Avec du sang pur :

Dans le sang perfusé... 1,60 - 0,90 = 0,70 mgr.  
 Dans le témoin..... 1,00 - 0,90 = 0,10 mgr.

2° Avec du sang additionné de glycyl-glycine :

Dans le sang perfusé... 2,90 - 1,60 = 1,30 mgr.  
 Dans le témoin..... 1,30 - 1,00 = 0,30 mgr.

L'écart entre les quantités d'ammoniaque formée en une heure dans le sang perfusé et le sang témoin passe donc :

de..... 0,70 - 0,10 = 0,60 mgr  
 à..... 1,30 - 0,30 = 1,00 mgr.

sous l'influence de l'addition de glycyl-glycine.

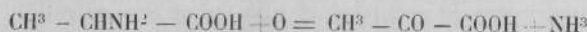
3° Addition d'alanine au sang de perfusion.

— Les amino-acides représentent le type le plus simple des corps aminés dont nous avons étudié l'action sur l'ammoniogénèse pulmonaire.

Parmi les aminoacides, c'est l'alanine qui s'est le mieux prêtée à nos recherches.

Dans nos expériences de perfusion pulmonaire avec du sang additionné de polypeptides et de dipeptides, nous n'avons pu que mettre en évidence leur rôle ammoniogène sans pouvoir pénétrer davantage le mécanisme de formation de l'ammoniaque; la structure chimique complexe de ces corps nous empêchait d'aller plus loin.

Au contraire, étudiant l'action du poumon sur l'alanine, nous avons pu mettre en évidence, non seulement la formation d'ammoniaque, mais le mécanisme de cette formation. Cette dernière a lieu par désamination de l'alanine suivant la réaction :



Nous avons pu en effet mettre en évidence :

- La formation d'ammoniaque;
- L'apparition d'acide pyruvique;
- Une modification nette du quotient respiratoire.

a) *Formation d'ammoniaque.* — Les tableaux nos 5 et 6, le graphique 17 montrent au cours de nos expériences des augmentations du taux de

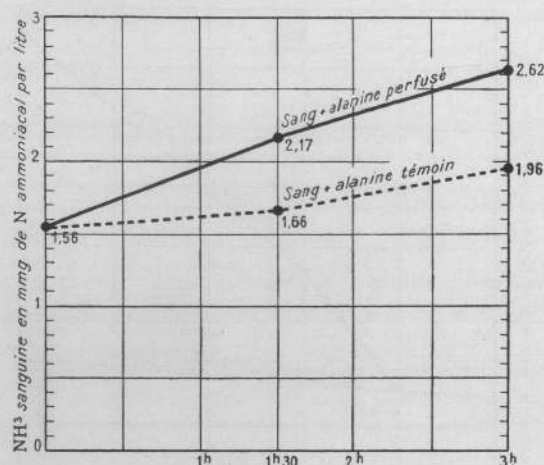


Fig. 17. — Variations de l'ammoniaque sanguine au cours de la perfusion pulmonaire. Le sang a été additionné d'alanine.

l'ammoniaque de 175 % à 580 % dans le sang perfusé contre 9 % à 25 % dans le témoin.

Ces écarts considérables indiquent une formation d'ammoniaque aux dépens de l'alanine.

b) *Apparition d'acide pyruvique.* — Nous avons pu, grâce à la précieuse collaboration de E. Aubel, mettre en évidence en partant du filtrat trichloracétique du sang perfusé, l'acide pyruvique formé, obtenir la coloration bleue par le nitroprusiate de soude en présence d'ammoniaque et pré-

TABLEAU N° 5.

Poids de l'animal Durée de perfusion	Sang perfusé		NH <sup>3</sup> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre		
			Avant perfusion	Après perfusion	Témoin
17 kg. 1 h.	Sang, 600 cc. Alanine dr., 2 gr.	perfusé, 400 cc. témoin, 200 cc.	1,09	3,00 soit + 1,75 %	1,14 soit + 25 %
14 kg. 1 h 1/2	Sang, 600 cc. Alanine dr., 2 gr.	perfusé, 400 cc. témoin, 200 cc.	0,87	5,95 soit + 580 %	0,95 soit + 9 %
17 kg. 900 2 h. 1/2	Sang, 700 cc. Alanine dr., 1,5 gr.	perfusé, 400 cc. témoin, 300 cc.	1,42	5,7 soit + 338 %	1,59 soit + 12 %
23 kg. 3 h.	Sang, 700 cc. Alanine dr., 2 gr.	perfusé, 400 cc. témoin, 300 cc.	1,74	10,00 soit + 465 %	2,60 soit + 23 %

TABLEAU N° 6.  
Perfusion pulmonaire chien de 21 kilogrammes.

Sang.....	700 cc.	Perfusé.....	400 cc.
Alanine.....	1,50 gr.	Témoin.....	300 cc.

		Durée de perfusion		
		0	1 h. 30	3 h.
NH <sup>3</sup> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre.	sang perfusé	1,56	2,17 soit plus 39 p. 100	2,62 soit plus 68 p. 100
	sang témoin	1,56	1,66 soit plus 6,5 p. 100	1,96 soit plus 25 p. 100

TABLEAU N° 7.  
Perfusion pulmonaire chien de 21 kilogrammes.

Sang.....	700 cc.	Perfusé.....	400 cc.
Alanine dr.....	2 gr.	Témoin.....	300 cc.

		Durée de perfusion		
		0	1 h. 30	3 h.
NH <sup>3</sup> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre.	Sang perfusé	1,74		10,00 soit + 475 %
	Sang témoin	1,74		2,16 soit + 24 %
Quotient respiratoire.		1	0,89	0,68

parer la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acide pyruvique identifiée par les caractères suivants :  
Point de fusion, 213°-215°.

Soluble en rouge dans la potasse alcoolique à 6 %, précipitée par l'acide chlorhydrique dilué, redissoute dans le carbonate de soude.

c) Abaissement du quotient respiratoire. — Nous avons pu effectuer l'étude réelle du quotient respiratoire au cours de la perfusion.

Une modification a été apportée dans ce but au dispositif de respiration artificielle.

La trachée n'est plus mise en communication avec la soufflerie, mais avec la partie supérieure d'un flacon jaugé de 5 litres dont le bas est occupé par une solution aqueuse saturée de sel marin. Par une tubulure inférieure, la solution saline est alternativement aspirée et refoulée par un dispositif de pompage et l'air sous-jacent effectue des trajets alternatifs entre le poumon et le flacon jaugé.

Le poumon est ainsi en relation avec une atmosphère limitée que l'on renouvelle d'heure en heure en même temps que sont faits les prélèvements pour mesurer le quotient respiratoire.

Ainsi modifiée, la préparation de poumon isolé permet d'établir un double bilan aérien et sanguin de l'activité pulmonaire.

Dans ces conditions, le quotient respiratoire

reste pendant trois heures au voisinage de l'unité; après addition d'alanine au sang de perfusion, il s'abaisse de 1 dans les premières minutes à 0,89

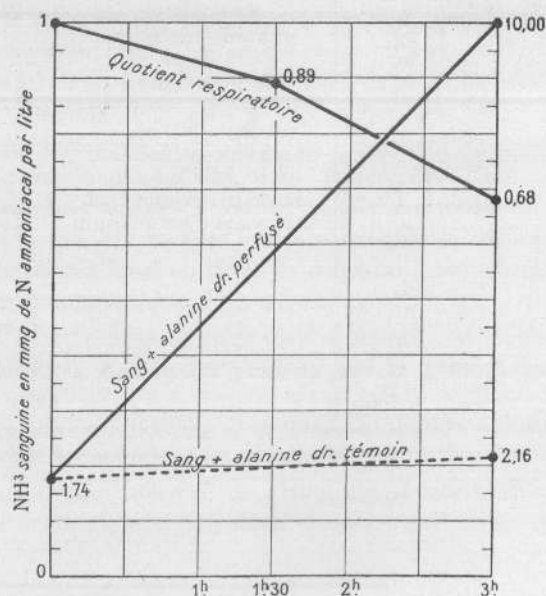


Fig. 18. — Perfusion pulmonaire. Le sang a été additionné d'alanine au départ. Formation d'ammoniacal et baisse du quotient respiratoire.

après une heure et demie et à 0,68 après trois heures (tableau n° 7 et graphique n° 18).

On pouvait se demander si l'attaque de l'alanine

aurait encore lieu lorsque les produits de la réaction se trouveraient dans le sang à une concentration suffisante. Pour répondre à cette question, nous avons perfusé un poumon avec du sang additionné d'alanine, d'acide pyruvique et de carbonate d'ammonium.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 8.

Dans ces conditions, il y a encore libération d'ammoniaque; la désamination de l'alanine n'est donc pas empêchée par la présence d'acide pyruvique et d'ammoniaque à une concentration assez forte.

De nos expériences de perfusion du poumon avec du sang additionné d'alanine, nous pouvons donc tirer la conclusion suivante :

Le poumon est capable d'attaquer l'alanine, et ce pouvoir désaminant est établi par trois ordres de faits convergents :

Production d'ammoniaque; apparition d'acide pyruvique; modifications du quotient respiratoire.

#### 4° Addition de glycocolle au sang de perfusion.

Il y a lieu de penser que l'action désaminante exercée par le poumon sur l'alanine ne se borne pas à ce seul aminoacide, mais qu'elle est un fait plus général.

Nous avons vérifié notamment que cette action se manifeste aux dépens du glycocolle, c'est ce que montre le tableau n° 9.

Nous aboutissons donc à la conclusion suivante : *le poumon est capable de former de l'ammoniaque aux dépens de constituants azotés normaux du sang : polypeptides, dipeptides, acides aminés.*

Les acides aminés subissent la désamination; quant à l'action du poumon sur les polypeptides, elle est plus complexe. En mode d'attaque en deux étapes est mis en évidence par nos expériences : transformation des polypeptides en acides aminés, puis désamination de ces derniers. Mais nous ne pouvons dire si c'est là le seul mode

TABLEAU N° 8.

Poids de l'animal Durée de perfusion	Sang perfusé		NH <sub>3</sub> sanguine en milligrammes de N ammoniacal par litre		
			Avant perfusion	Après perfusion	Témoin
15 kg. 3 h.	Sang 600 cc. Alanine racémique 1,50 gr. Acide pyruvique 1 cc.	Perfusé 400 cc.	1,28	9,77 soit 660 ‰	1,75 soit 37 ‰
		Témoin 200 cc.			
18 kg. 2 h. 1/2	Sang 600 cc. Alanine racémique 1,50 gr. Acide pyruvique 1 cc. Carbonate d'ammonium 1 gr.	Perfusé 400 cc.	1,60	5,85 soit 266 ‰	1,90 soit 19 ‰
		Témoin 200 cc.			

TABLEAU N° 9.

#### Perfusion pulmonaire.

Sang.....	600 c.c	Perfusé.....	400 cc.
Glycocolle.....	2 gr.	Témoin.....	200 cc.

		NH <sub>3</sub> en milligrammes de N par litre		
		Avant	Après	Témoin
N° 1 15 kg. Ventilation à l'air 2 h.	NH <sub>3</sub> sanguine	1,04	5,40	1,26
	NH <sub>3</sub> formée	0	4,36	0,22
N° 2 18 kg. Ventilation à O <sub>2</sub> 2 h.	NH <sub>3</sub> sanguine	2,60	6,80	2,65
	NH <sub>3</sub> formée	0	4,20	0,05

d'action possible et si le poumon est capable ou non de former directement de l'ammoniaque aux dépens des polypeptides.

Dans un même ordre d'idées, nous avons abordé l'étude de l'action du poumon sur un acide diaminé, l'arginine. Pour cela nous avons ajouté au sang de perfusion du chlorhydrate d'arginine (I) dans la proportion de 50 mgr. pour 500 c.c. Une portion du sang (350 c.c.) a servi pour la perfusion pulmonaire qui a duré de 3 heures à 3 heures 30, et le reste était placé à l'étuve à 39° comme témoin. Nous avons dosé ensuite l'urée plasmatique du sang témoin et du sang perfusé par la méthode de Fosse.

Le tableau suivant résume nos expériences.

N° du chien et poids en kgs	Quantité d'arginine ajouté au sang en gr/L	Durée de perfusion	Urée en mgr/L	
			témoin	perfusé
I. 22 500	1	3 h.	124	208
II. 12.	»	3 h. 30'	119	176
III. 17.	»	3 h.	132	157
IV. 25.	»	3 h.	157	498

Le poumon a donc une action indiscutable sur l'arginine, qu'il décompose, avec libération d'urée.

#### D. — Action du poumon sur l'histamine.

Les récents travaux consacrés à la biologie des imidazols et à leur intervention possible au cours des processus pathologiques nous ont conduits à étudier l'action du poumon sur ces substances. Dans ce but, nous avons dosé les imidazols dans le sang, après avoir déféqué ce dernier avec un volume égal d'acide trichloracétique à 7%, en effectuant sur le filtrat la réaction colorée indiquée par M. Loeper, A. Lesure et A. Thomas; les prises de sang étaient pratiquées dans les conditions expérimentales que nous allons résumer.

Dans une première série d'expériences, nous avons fait, chez le chien anesthésié, des prises de sang simultanées dans le cœur droit et dans l'artère fémorale et nous avons dosé alors les imidazols dans le sang avant et après la traversée du poumon (tableau I).

TABLEAU I

Taux des imidazols en mgr. pour 1,000 cc. de sang.

	Expérience I	Expérience II	Expérience III
Sang veineux mêlé...	30,5	32,3	15,77
Sang artériel...	48,30	23,07	traces indosibles

De tels chiffres nous montrent qu'au cours de la traversée pulmonaire, le sang perd une partie importante des imidazols qu'il renferme.

Dans une seconde série de recherches, nous avons eu recours à la préparation du poumon isolé, perfusé et ventilé; nous avons ajouté au sang une certaine quantité de chlorhydrate d'histamine et nous avons étudié les variations du taux des imidazols, avant et après 3 heures de perfusion, comparativement à une partie de ce sang additionné de chlorhydrate d'histamine, laissée à l'étuve le même temps. Le tableau II ci-joint donne le résultat de ces expériences.

Ainsi, le sang surchargé artificiellement d'histamine perd une grande partie de celle-ci, au cours de la perfusion du poumon. L'analyse du phénomène permet de démontrer qu'il s'agit d'une destruction, et non pas d'une fixation de cette substance; le dosage des imidazols dans le poumon frais, avant et après l'expérience, montre que la teneur de cet organe en imidazols se modifie très peu après une circulation d'une durée de 3 heures faite avec un sang considérablement enrichi en histamine (chiffres trouvés sur le poumon au début et à la fin de l'expérience, en mgr. pour 100 gr. de tissu frais : 8,4 et 8,9 dans un cas - 13,0 et 13,1 dans un autre - 6,4 et 7,5 dans un troisième).

De tels faits sont à rapprocher des belles expériences de C.H. Best qui montrent que, lorsqu'on maintient du tissu pulmonaire dans une solution saline à l'étuve à 37° en présence de toluène, l'histamine présente ou ajoutée disparaît.

On est ainsi en droit de conclure à une fonction histaminolytique du poumon.

#### E. — Action du poumon sur le glutathion.

L'importance du glutathion (tripeptid· constitué par la combinaison d'une molécule de cystéine avec une molécule de glycocolle et une molécule d'acide glutamique) nous a amené à étudier, avec

TABLEAU II

Teneur en imidazols après addition d'histamine, en mgr. pour 1,000 cc. de sang.

Au début de l'expérience	44,1	32,4	115,7	122,4	130,8	131,8	133,8	135,4	148,3
Après 3 h. de perfusion...	0	0	34	46,2	40,5	27,7	49,3	35,9	29,4
Après 3 h. à l'étuve.....	42,2	45,8	100,7	116,6	107	106,7	116,6	107,1	107,3

Suzanne Barret qui lui a consacré sa thèse de doctorat, la concentration du glutathion oxydé et du glutathion réduit dans le sang perfusant un poumon isolé et ventilé.

Il était facile d'assurer la ventilation de ce dernier, soit avec de l'oxygène pur, soit avec de l'azote, et de suivre parallèlement l'état du glutathion sanguin. Nous avons effectué les dosages suivant la technique mise au point par l'un de nous avec G. Weller en recourant non pas au sang total, à cause de la concentration qu'il subit au cours de la perfusion, mais aux globules rouges obtenus en centrifugeant à l'abri de l'air le sang citraté.

Les résultats de ces dosages sont donnés dans les tableaux ci-joints; ils sont exprimés en milligrammes de glutathion pour 100 gr. d'hématies.

TABLEAU I

Avant la perfusion      4 h. après perfusion      2 h. après perfusion

Chien I, 19 kg., anesthésié 1 h. avant l'expérience.  
Glutathion :

	Avant la perfusion	4 h. après perfusion	2 h. après perfusion	Témoin	Témoin
Total.....	33,8	36,5	31,1	—	—
Réduit....	12,2	6,1	11,5	—	—

Chien II, 17 kg., anesthésié 1 h. avant l'expérience.  
Glutathion :

	Avant la perfusion	4 h. après perfusion	2 h. après perfusion	Témoin	Témoin
Total....	27,3	30,0	26,0	—	—
Réduit....	10,0	5,0	9,0	—	—

Chien III, 19 kg., anesthésié 3 h. avant l'expérience.

Glutathion :

	Avant la perfusion	4 h. après perfusion	2 h. après perfusion	Témoin	Témoin
Total.....	30,8	35,1	28,6	36,9	30,7
Réduit....	14,9	10,8	11,6	7,0	10,0

La perfusion d'un poumon ventilé avec l'oxygène pur amène une diminution nette du taux du glutathion réduit (tableau I).

Au contraire, une ventilation effectuée avec de l'azote amène, au bout d'une heure, une forte élévation du glutathion réduit (tableau II).

TABLEAU II

Avant la perfusion      1 h. après azote      2 h. après oxygène

Chien de 21 kg., anesthésié 3 h. avant la perfusion.

Glutathion :

	Avant la perfusion	1 h. après azote	2 h. après oxygène	Témoin	Témoin
Total.....	34,0	36,5	33,0	38,0	33,6
Réduit....	14,5	24,6	13,0	15,6	13,6

Chien de 19 kg., anesthésié 1 h. avant la perfusion.

Glutathion :

	Avant la perfusion	1 h. après azote	2 h. après oxygène	Témoin	Témoin
Total.....	35,5	36,1	34,4	38,1	31,1
Réduit....	21,0	28,8	18,1	20,0	17,2

Chien de 21 kg., anesthésié 1 h. avant la perfusion.

Glutathion :

	Avant la perfusion	1 h. après azote	2 h. après oxygène	Témoin	Témoin
Total.....	38,9	40,4	39,4	39,7	38,1
Réduit....	19,1	36,2	18,0	15,0	18,8

Enfin, à titre de contre-expérience, une ventilation effectuée avec de l'oxygène succédant à une ventilation avec de l'azote, détermine une nouvelle baisse du glutathion réduit (tableau II).

Les résultats des recherches que nous résu-mons ici nous semblent devoir être pris en considération lorsqu'on étudie le glutathion sanguin chez l'homme atteint de troubles respiratoires.

#### IV. — ACTION DU POUMON SUR CERTAINES SUBSTANCES TOXIQUES, L'ALCOOL EN PARTICULIER

On a posé, — grâce aux recherches de H. Roger, — la question d'une fonction antitoxique du poumon et notre élève Pierre Bourgoïn y a consacré une récente thèse, dans laquelle il est démontré qu'un poumon perfusé détruit la nicotine et la strophantine ajoutées au sang de perfusion. Retenons ici l'action du poumon sur l'alcool éthylique.

On sait, grâce aux recherches de W. O. Atwater et de F. G. Benedict et surtout aux travaux de N. Gréhan, de F. Battelli et Lina Stern, et tout récemment, grâce aux belles expériences d'Eliane Le Breton et de Jean Courtial, que l'alcool éthylique est brûlé par les homéothermes.

Il nous a semblé intéressant d'aborder un tel problème en utilisant notre technique du poumon perfusé et en ayant recours à la méthode de microdosage préconisée par M. Nicloux.

Nous avons poursuivi de nombreuses expériences pour étudier l'action de cet organe sur le sort de l'alcool introduit dans la circulation générale : rapportons ici le protocole d'une de nos expériences.

La perfusion des poumons d'un chien — ces poumons pèsent 149 grammes — est poursuivie durant deux heures et demie avec 350 c.c. de sang citraté additionné d'alcool éthylique; le débit du perfuseur est de 140 c.c. à la minute; le rythme des mouvements pulmonaires est de vingt. L'air qui sort des poumons barbote dans des flacons renfermant de l'eau et placés dans la glace.

On laisse la perfusion fonctionner cinq minutes avant de faire la première prise de sang, afin que le mélange du sang perfusant avec la petite quantité de sang contenue dans les poumons soit bien homogène. Le temps que dure la perfusion est compté à partir de ces cinq minutes : c'est le temps 0.

Durée de la perfusion	Teneur du sang en alcool exprimée en gr. p. 1000
Temps 0	2,88
Après 25 minutes	2,36
Après 45 minutes	2,07
Après 65 minutes	1,78
Après 88 minutes	1,41
Après 120 minutes	1,02
Après 150 minutes	0,67

Ainsi, dans le sang qui perfuse un poumon, et qui est artificiellement enrichi en alcool éthylique, on note une chute progressive du taux de l'alcool, de 2,88 % à 0,67 % en deux heures et demie (fig. 19).

Notre technique permet de déterminer la perte d'alcool par voie aérienne. La quantité d'alcool qui a été fixée par l'eau des barboteurs a été

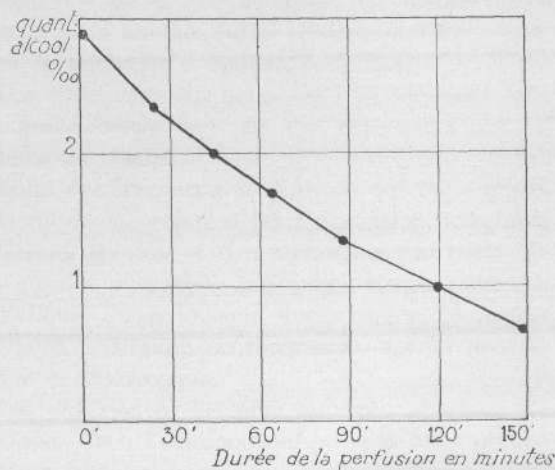


Fig. 19. — Variations du taux de l'alcool éthylique dans le sang perfusant un poumon après un enrichissement de ce sang en alcool.

dosée et trouvée égale à 0 gr. 254. Cette perte n'est pas négligeable, car la quantité totale d'alcool disparue dans les 350 c.c. de sang au cours de la perfusion est de 0 gr. 772. Par conséquent, environ 1/3 de l'alcool ajouté au sang est perdu par la voie aérienne et les deux autres tiers sont brûlés par le poumon, car le dosage de l'alcool dans le parenchyme pulmonaire a montré qu'il n'y avait pas de fixation d'alcool sur ce tissu.

Il est intéressant de voir quelle est la quantité d'alcool brûlée par kilogramme de poumon et par heure. Cette quantité peut être calculée de la façon suivante :

$$Q = \frac{(0,772 - 0,254) \times 60 \times 1000}{149 \times 150} = 1,38$$

Ce chiffre doit être corrigé, car une perfusion faite dans les mêmes conditions, mais en rem-

plaçant les poumons par un caoutchouc, a montré que le coefficient d'évaporation de l'alcool par heure est de 0 gr. 060. Par conséquent, la quantité d'alcool réellement brûlée par kilogramme de poumon et par heure est de 1,32<sup>1</sup>.

D'autres expériences nous ont donné pour ce coefficient d'éthyloxydation des valeurs variant

de 0,38 à 2,31. Le chiffre de 0,38 a été obtenu avec des poumons scléreux. Il semble donc que l'état des poumons modifie la vitesse d'éthyloxydation.

---

1. Jean Courtial donne pour le foie une consommation moyenne de 1 gr,35 par kilogramme et par heure. (*These médecine*, Paris, 1936).

## V. — ACTION DU POUMON SUR LES MICROBES

La technique du poumon isolé et perfusé ne permet pas seulement la reproduction de certains syndromes pathologiques et une étude détaillée des fonctions internes de cet organe: elle facilite encore la démonstration de son pouvoir microbicide. Aux travaux antérieurs de H. Roger, aux expériences de W. H. Manwaring et W. Fritschen, nous voudrions ajouter les expériences que nous avons poursuivies depuis deux ans. Nous soulignerons d'abord quelques points de la technique utilisée, nous exposerons ensuite les résultats de quelques essais et nous terminerons par une étude critique.

Il est évident que dans ces expériences la préparation doit toujours être réalisée d'une façon aseptique: tout le matériel est stérilisé à l'autoclave et l'opération effectuée, les mains munies de gants stériles.

Le chien chloralose est saigné complètement après qu'on ait recueilli d'une façon aseptique 350 c.c. de sang dans une fiole de Kitasato contenant 2 grammes de citrate de soude à l'état de dissolution. Ce récipient est fermé par un bouchon de caoutchouc muni de trois tubulures; l'une plongeant jusqu'au fond du flacon est reliée à la seringue à perfusion (côté aspiration); l'autre, dont l'extrémité inférieure est au-dessus de la surface du sang, permet le retour dans le flacon du sang qui sort des poumons; la troisième enfin permet de prélever des échantillons de sang dans le flacon. La tubulure latérale de la fiole bouchée au coton permet le maintien de l'air du flacon à la pression atmosphérique sans que le sang puisse être contaminé par les germes atmosphériques.

Lorsque la préparation est terminée et la perfusion en marche, on ajoute au sang les germes microbiens. Ceux-ci, provenant d'une culture en bouillon de 24 heures centrifugée, sont soigneusement remis en suspension dans 10 c.c. d'eau physiologique et sont ajoutés au sang progressivement et en agitant le flacon.

Cinq minutes plus tard (le sang du flacon passe en totalité dans les poumons en moins de deux minutes), on fait dans le flacon un premier prélèvement de sang. Une partie du sang recueilli est placée à l'étuve à 37° (témoin) et avec le reste on pratique aussitôt des ensemencements. Le sang est ensemencé en quantité connue et décroissante

(par dilutions successives) dans des tubes de gélose fondue et refroidie, puis les mélanges sont coulés en boîtes de Pétri (3 boîtes). Les colonies sont comptées 24 ou 48 heures après, suivant les germes. La lecture des boîtes s'est faite sans difficultés et nous n'avons qu'exceptionnellement noté de rares saillies qui n'ont cependant pas gêné nos numérations.

À la fin de la perfusion un nouveau prélèvement de sang est pratiqué dans le flacon et le sang est ensemencé de la même façon, en même temps que le sang témoin qui a séjourné à l'étuve pendant le temps qu'a duré la perfusion.

Des étalements sur lames ont été faits pour tous les prélèvements de sang. Ces étalements ont été colorés au Giemsa.

Enfin des fragments de poumon ont été prélevés à la fin de la perfusion pour examen histologique.

*Germes étudiés.* — Nos recherches ont porté sur les germes microbiens suivants: streptocoque hémolytique, staphylocoque doré, bacille du rouget du porc, bactérie charbonneuse, bacille pyocyanique et entérocoque.

Les expériences les plus nombreuses ayant été réalisées avec l'entérocoque, ce sont les résultats obtenus avec ce germe que nous exposerons tout d'abord.

Si l'on ajoute au sang de la perfusion une émulsion d'entérocoques (le nombre de germes au centimètre cube dans le sang après 5 minutes de perfusion varie de 10 à 46 millions suivant les expériences), le nombre de germes retrouvés après trois heures de perfusion est très diminué (de 10.000 à 784.000 suivant les expériences). Le pourcentage de germes restant à la fin de la perfusion est, pour ces expériences (nos I, II, III, VI, XI), de 3,80; 0,82; 0,09; 1,55; 0,59 %. Après cinq heures de perfusion (expérience V) le nombre de germes retrouvés est encore de 1,49 %.

Dans le sang témoin laissé trois ou cinq heures à l'étuve le nombre de germes au centimètre cube est resté stationnaire, a augmenté ou s'est légèrement abaissé (97,08; 184,27; 36,48; 95,65; 146,51; 88,31 %).

Si, au lieu de faire simplement un prélèvement de sang au début et à la fin de la perfusion, nous pratiquons des numérations de germes de demi-

heure en demi-heure, nous obtenons des chiffres qui nous permettent d'établir une courbe de disparition des germes du sang (expérience XI, fig. 20). Le nombre des germes qui était de

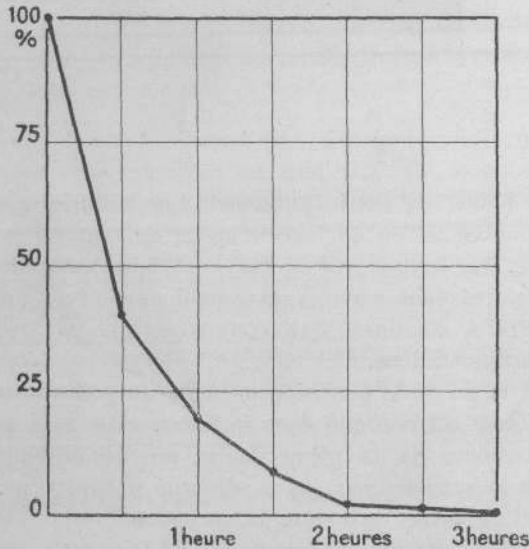


Fig. 20. — Courbe de diminution des germes (entérocoques) dans le sang au cours de la perfusion.

46.200.000 après cinq minutes de perfusion (100 %), passe à :

18.600.000 après une demi-heure (40,25 %);

9.000.000 après une heure (19,48 %);

3.934.000 après une heure et demie (8,51 %);

964.000 après deux heures (2,08 %);

686.000 après deux heures et demie (1,48 %);

274.000 après trois heures (0,59 %).

Après trois heures de séjour à l'étuve le sang témoin contient encore 40.800.000 germes au centimètre cube (88,31 %).

Les autres germes étudiés nous ont donné des résultats tout à fait superposables à ceux obtenus avec l'entérocoque. Nous avons retrouvé, après trois heures de perfusion :

1,14 et 1,41 % des germes pour le streptocoque hémolytique (36 et 17 millions de germes après 5 minutes de perfusion, expériences XIX et XXIX);

2,57 et 0,27 % pour le staphylocoque doré (16 et 22 millions de germes après 5 minutes de perfusion, expériences XVII et XLII);

0,73 et 2,90 % pour le bacille du rouget du porc (4 et 19 millions de germes après 5 minutes de perfusion, expériences VII et XIII);

0,27 et 0,001 % pour la bactériidie charbonneuse (1 million de germes après 5 minutes de perfusion, expériences XXV et XLI);

5,11 % pour le bacille pyocyanique (200.000 germes après 5 minutes de perfusion, expérience XXIV).

Pour ces germes aussi, en faisant des prélè-

vements de sang d'heure en heure, nous avons pu établir des courbes de disparition des germes du sang.

Ces expériences nous permettent de constater que :

a) Les différents germes étudiés disparaissent progressivement du sang qui perfuse les poumons alors qu'ils se maintiennent ou se multiplient dans le sang conservé à l'étuve, ou encore, plus rarement diminuent légèrement;

b) Cette diminution des germes est importante et au bout de trois heures de perfusion il n'en subsiste dans le sang qu'une faible proportion;

c) Les courbes de disparition des différents germes sont de même forme. Cette disparition est seulement plus ou moins rapide suivant les germes; pour l'entérocoque et le streptocoque hémolytique, les chiffres sensiblement les plus bas sont atteints au bout de deux heures; pour le staphylocoque doré, la bactériidie charbonneuse et le bacille du rouget du porc, au bout d'une heure déjà la plus grande partie des germes a disparu du sang.

L'examen des étalements de sang pratiqués à l'occasion de chaque prélèvement vient confirmer les résultats des numérations de germes dans le sang.

Alors qu'après 5 minutes de perfusion, on retrouve sur les lames des germes en nombre variable suivant les expériences (en général, avec l'entérocoque 2 ou 3 par champ microscopique) ces germes deviennent de plus en plus rares à mesure que la perfusion se poursuit. A la fin de la perfusion on n'en retrouve plus ou seulement un nombre très faible (1 ou 2 par lame).

De plus les étalements faits avec le sang témoin, après trois heures de séjour à l'étuve montrent une augmentation nette des germes et surtout une prolifération de ces germes. Alors qu'au début de la perfusion on ne note que des cocci isolés, des diplocoques ou des bacilles isolés, on retrouve après trois heures de séjour à l'étuve, suivant les germes employés, des chaînettes de cocci de 6 à 12 éléments (entérocoque, streptocoque) ou de petits amas (staphylocoque) ou de courtes chaînettes de bacilles (bactériidie charbonneuse).

Divers facteurs peuvent intervenir, dans les conditions de nos expériences, sur la disparition, au cours de la traversée pulmonaire, des germes ajoutés au sang circulant.

Il importe d'envisager : un facteur sanguin (rôle des leucocytes et des plaquettes), un facteur gazeux, respiratoire (influence de la composition de l'air qui circule dans l'arbre aérien) et un facteur pulmonaire proprement dit. Nous avons analysé ces trois facteurs. Nous nous bornerons

ici à souligner qu'une suspension de carbone ou de l'encre de Chine ajoutée au sang perfusant de vingt à trente minutes avant l'introduction des germes microbiens entrave ou au moins retarde la disparition de ces germes dans le sang; cette action est d'autant plus marquée que les grains injectés sont de taille plus réduite. Tout se passe comme si cette dernière saturait le pouvoir que possède le poumon de fixer les germes.

Ainsi un poumon aseptiquement isolé, rythmiquement ventilé, continuellement perfusé avec du sang citraté, placé dans des conditions physiologiques de température et d'hydratation est capable d'agir sur des germes microbiens ajoutés au sang de la perfusion : ces germes diminuent progressivement dans le sang circulant; cette diminution est atténuée sur un poumon soumis à l'action antérieure d'encre de Chine.

### CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les expériences de perfusion que nous rapportons dans ce travail nous montrent la diversité et l'importance des fonctions pulmonaires. Le poumon n'est pas seulement l'organe de l'hématose, il est également capable de jouer sur le métabolisme des lipides, des glucides, des protides. Sa fonction antitoxique, son pouvoir antimicrobien ressortent également des expériences que nous avons rapportées. Enfin la préparation du poumon isolé permet la réalisation de diverses affections de cet organe, de même qu'elle permet l'étude du jeu bronchique et des réactions vasomotrices dont l'importance est grande dans le domaine de la physiologie et de la pathologie.

6097





## TABLE DES MATIÈRES

---

	Pages
Introduction .....	5
Technique du poumon isolé.....	9
<b>I. — Reproduction de divers syndromes pathologiques.....</b>	<b>8</b>
A. L'atélectasie .....	8
A. Le bronchospasme .....	11
C. Les brûlures.....	13
<b>II. — Etude des réactions vasomotrices du poumon.....</b>	<b>14</b>
<b>III. — Recherches sur les fonctions dites internes du poumon.....</b>	<b>16</b>
A. Action du poumon sur les lipides. Lipopexie et lipodiérèse pulmonaires.....	16
B. Action du poumon sur les glucides.....	19
C. Rôle du poumon dans le métabolisme des corps azotés.....	20
<b>IV. — Action du poumon sur certaines substances toxiques, l'alcool en particulier.....</b>	<b>31</b>
<b>V. — Action du poumon sur les microbes.....</b>	<b>33</b>





